

## 5 th 病理検討会まとめ

2011.8/6 (土) は暑い中多数の先生方にフィフスミーティングに御参加いただき熱い議論をいただきまして、誠にありがとうございました。

IgG4 梅原班フィフスミーティング病理中央診断会の整理を、ここに記します。

症例 1 (諫早総合病院) 72 歳、男性：

両肺に著明なび慢性の病変を認めた興味深い症例だが、標本準備できず。

次回、要検討！

症例 2 (長崎医療センター) 52 歳、男性：大動脈の内腔は保たれたまま血管外に肥厚性に病変あり。画像所見として、IgG4 関連大動脈病変として典型的。

血清 IgG 2130, IgG4 539, IgE 204。大腸がん組織においても癌の周囲および粘膜下に IgG4+ 形質細胞浸潤、好酸球浸潤あり、ただし線維化はなし。

IgG4 関連大動脈病変 + 大腸がん周囲の IgG4 細胞浸潤。

大腸がんとの関連は不明。

症例 3 (西群馬病院) 63 歳、女性。

両側腋窩リンパ節腫大、右肩・右股関節に関節破壊、これらの部位に FDG 集積強い。アレルギー性鼻炎に対してセレスタミン (抗アレルギー剤と prednisolone 2.5mg の合剤) を内服しただけで、リンパ節腫大は消失した。

リンパ節生検では、杯中心の過形成と、IgG4 陽性細胞 30-40%あり。しかし、一部に sinus の拡張と好中球浸潤あり、この部分は IgG4 関連疾患としては非典型的。IgG4 関連疾患とするべきか、もしくは関節リウマチの炎症に伴うリンパ節炎とすべきか、判断の難しい症例。ただし、画像所見上から典型的な関節リウマチは考えがたく、リンパ節症と関節炎全てを IgG4 関連疾患ととらえた方が分かりやすいか？

症例 4 (三豊総合病院-診断研究登録症例) 38 歳、男性。涙腺に留まらず、眼窩部周囲、視神経まで巻き込んだ著明な眼窩部病変。IgG 2897, IgG4 1440, IL6 3.5, sIL2R 1300。組織では著明なリンパ球、形質細胞、好酸球浸潤と線維性隔壁が著明で、IgG4+細胞も多数。非典型的な部位としては、1カ所に Langhaus 型

巨細胞を含む肉芽腫様病変あり、この所見をどう考えるか？ ステロイド治療したが、完全には寛解していない。

症例 5 (三豊総合病院-治療研究登録症例) 66 歳、女性。両側顎下腺腫大 (Kuttner 腫瘍)、肺病変、胆管病変。IgG 3214, IgG4 1370, IL6 0.9, sIL2R 1130。組織では、ろ胞杯中心の過形成とバンド状線維化、IgG4 陽性形質細胞増加あり。

症例 6 (金沢医大) 73 歳、男性。糖尿病、喘息様症状、眼乾燥症状、高ガンマグロブリン血症性紫斑、頸部リンパ節病変。IgG 4240, IgG4 2129, IgE 10582, sIL2R 1930, 低補体血症。下腿皮膚生検は好酸球・好中球浸潤を主体とした、Leukocytoclastic vasculitis の像。頸部リンパ節では、ろ胞過形成が主体で線維化は乏しい。IgG4 陽性細胞はろ胞間に著明だが、ろ胞内にも散在性に認める。高ガンマグロブリン血症性紫斑を呈するほどの高ガンマグロブリン血症、著明な高 IgE 血症を認めた症例。

以上、典型例の診断は容易ですが、他の疾患を合併したり非典型的な所見が目立つ場合には、より慎重な診断が必要です。

なお、上記の記載は、私 (正木) 個人の記憶と感想に基づいています。

誤りや、別の感想／御意見などございましたら、お教え願えれば幸いです。

症例を呈示いただきました先生方、病理レビューを行っていただいた先生方、活発な議論を行っていただいた先生方、皆様に感謝いたします。

今後とも宜しくお願い申し上げます。

金沢医科大学 血液免疫内科学 (血液・リウマチ膠原病科)

正木康史

## IgG4—岡崎班・梅原班合同班会議

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野

「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」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」班

2012年2月18日

1. あいさつ
2. IgG4 研究班これまでの経緯
  - 1) 発足：平成 21 年 6 月
  - 2) 第 1 回班会議  
岡崎班 H21 年 8 月 11 日 (京都)  
梅原班 H21 年 8 月 7 日 (金沢)
  - 第 2 回班会議  
岡崎班 H22 年 2 月 2 日 (京都)  
梅原班 H22 年 2 月 11 日 (金沢)
  - 第 3 回班会議  
岡崎班 H22 年 8 月 3 日 (京都)  
梅原班 H22 年 8 月 7 日 (金沢)
  - 第 4 回班会議  
岡崎班 H22 年 2 月 1 日 (京都)  
梅原班 H23 年 2 月 12 日 (金沢)
  - 第 5 回班会議  
岡崎班 H23 年 8 月 2 日 (京都)  
梅原班 H23 年 8 月 6 日 (金沢)
  - 第 6 回班会議  
岡崎班・梅原班合同  
H24 年 2 月 18 日 (京都)
3. 研究班構成  
岡崎班：25 施設、55 名  
梅原班：52 施設、66 名
4. 研究班活動
  - 1) 病名統一「IgG4-related disease、IgG4 関連疾患」(H22 年 2 月 11 日)
  - 2) 診断基準作成ワーキンググループ：平成 22 年 11 月 21 日 (日) 京都
  - 3) IgG4 関連疾患包括診断基準公表：Modern Rheumatology, 2012
5. 進行中活動  
梅原班-1) IgG4 前方視診断研究の説明：鑑別診断、病因研究について(正木 Dr.)  
梅原班-2) IgG4 前方視治療研究の説明：ステロイドの使用量と期間等について(正木 Dr.)  
岡崎班-1) IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎に関する臨床経過前向き研究
6. 収集検体の取り扱いと今後の解析について  
梅原班 (100 検体の血清、DNA, 病歴。出来れば、金沢医科大で解析を )  
岡崎班 (110 検体の DNA, 病歴。京都大学ゲノム医学センターと関西医科大学分子遺伝学教室にて解析)
7. ボストン IgG4 国際シンポジウムについて  
The First International Conference On IgG4-Related Systemic Disease (IgG4-RSD)  
(Massachusetts General Hospital, John H. Stone, Associate Professor of Medicine)  
October, 2011
8. 今後の予定と研究班の将来

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野  
「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

## IgG4関連疾患の前方視治療研究

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業研  
究奨励分野 岡崎班／梅原班合同IgG4班会議  
2012年2月18日(土)@メルパルク京都

金沢医科大学 血液免疫内科学

正木 康史、梅原 久範

## IgG4梅原班前方視臨床研究 倫理委員会 施設承認状況

下記24施設で倫理委員会承認済み。(承認順)

(1) 金沢医科大学	診断○／治療○
(2) 長岡赤十字病院	診断○／治療○
(3) 倉敷成人病センター	診断○／治療○
(4) 信州大学	診断○／治療×
(5) 富山大学	診断○／治療○
(6) 西群馬病院	診断○／治療○
(7) 群馬県立がんセンター	診断○／治療○
(8) 札幌医科大学	診断○／治療○
(9) 関西医科大学	診断○／治療×
(10) 諫早総合病院	診断○／治療○
(11) 群馬大学	診断○／治療×
(12) 長崎大学	診断○／治療○
(13) 都立駒込病院	診断○／治療×
(14) 筑波大学	診断○／治療○
(15) 京都大学	診断○／治療×
(16) 神戸海星病院	診断○／治療○
(17) 愛媛大学	診断○／治療×
(18) 金沢大学	診断○／治療×
(19) 福井大学	診断○／治療○
(20) 新潟大学	診断○／治療○
(21) 岡山大学	診断○／治療○
(22) 産業医科大学	診断○／治療○
(23) 長崎医療センター	診断○／治療○
(24) 三豊総合病院	診断○／治療○

24施設／治療17施設

### IgG4+MOLPS 前方視臨床研究 症例登録状況

只今(2011年2月12日現在)登録症例は

診断研究 104例(目標100例以上／2年間)  
2011年4月11日に、予定登録症例数を上回る103  
例の登録をもち、登録終了。

現在、CRF、病理標本などの回収作業中。

治療研究 37例(目標46例／5年間)  
登録中!

### IgG4関連疾患；治療の問題

IgG4関連疾患はステロイド治療が著効すると一般に言わ  
れている。しかしながらその投与量・漸減法・維持量な  
どは、施設・主治医毎に異なっている。硬化性膵炎での  
投与量は一般にprednisolone 30mg/dayより開始されて  
いる事が多いが、その他の臓器病変での治療法に今のと  
ころコンセンサスはない。

↓

IgG4+MOLPS (IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群)の  
ステロイド治療指針を決定するための第II相多施設共同  
前方視的臨床研究

## IgG4関連疾患の前方視治療研究

・ 初期投与量 prednisolone 0.6 mg/kg/day/分3

・ 漸減 10% every 2 weeks.

・ 維持量 10 mg/day 最低3ヶ月

以後のprednisolone維持投与量は担当医の判断。  
ただし、多くの症例は5~10mg/dayの維持量が必要

### 治療効果の評価

- 1, IgG4-RDは腫瘍形成病変が多いため、Modified “Cheson’s response criteria”を採用。
- 2, CT-scan冠状断における the Sum of the Products of the Greatest Diameters (SPD)を計測。



$$SPD = a \times b + c \times d + \dots$$

- 3, 臓器腫大; 脾腫大・肝腫大・脾腫・腎腫大の有無の評価
- 4, ‘IgG4-RD 関連症状’を定義  
\*IgG4-RD 関連症状; 喘息、鼻炎、口腔乾燥、眼乾燥、関節痛
- 5, 治療前、1ヶ月後、12ヶ月後にCT-scanをとり、標的病変のSPD、臓器腫大、IgG4-RD 関連症状を評価。

IgG4+MOLPS (IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群) のステロイド治療指針を決定するための第II相多施設共同前方視的臨床研究

IgG4+MOLPS診断基準(案)の確定診断例について、ステロイド prednisolone 0.6mg/kg/dayより治療開始。2週間毎に10%づつ漸減し、10mg/day以後は1mg/dayで減量し、症状や臨床データの推移により維持量を決定する。

### Endpoint

Primary endpoint: Complete remission (CR) rate

Secondary endpoint: maintenance dose of prednisolone, relapse rate, adverse effects

### 研究期間、必要症例数

5年間, 46 症例必要

2012年2月18日 ; 37例登録済み

IRB 17 施設で承認済み

### 厚労省梅原班の前方視臨床研究

1, 診断基準確立のための研究は104例登録にて2011年4月に登録終了。

(100例以上/2年間)

CRF、病理標本回収作業中

2, 治療指針確立のための研究では、37例(目標46例/5年間)が登録済み。

今後とも御協力宜しくお願い申し上げます。



岡崎班における IgG4 関連疾患疾患についての前向き臨床研究と関連遺伝子の解析に関わる進捗状況について

関西医科大学 内田一茂、岡崎和一

IgG4 関連疾患疾患についての前向き臨床研究の症例登録状況

信州大学	6	0	例
関西医科大学	3	3	例
愛知がんセンター	2	6	例
東京大学	2	0	例
名古屋大学	1	7	例
都立駒込病院	1	0	例
藤田保健衛生大学		5	例
東京女子医科大学		3	例
(金沢医科大学		2	例)
鹿児島大学		2	例
		合計	176 例

## IgG4 関連疾患の遺伝子の解析について

- ゲノムワイド解析：京都大学（松田教授）
- エピジェネティクス：Mst-1（RAPL）に関する遺伝子検索

関西医科大学（木梨教授）20 検体について解析済み

### 現在までの検体数

関西医科大学	3	3	例
愛知がんセンター	2	6	例
東京大学	2	0	例
名古屋大学	1	7	例
都立駒込病院	1	0	例
藤田保健衛生大学		5	例
東京女子医科大学		3	例
金沢医科大学		2	例
鹿児島大学		2	例
			合計 118 例

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野

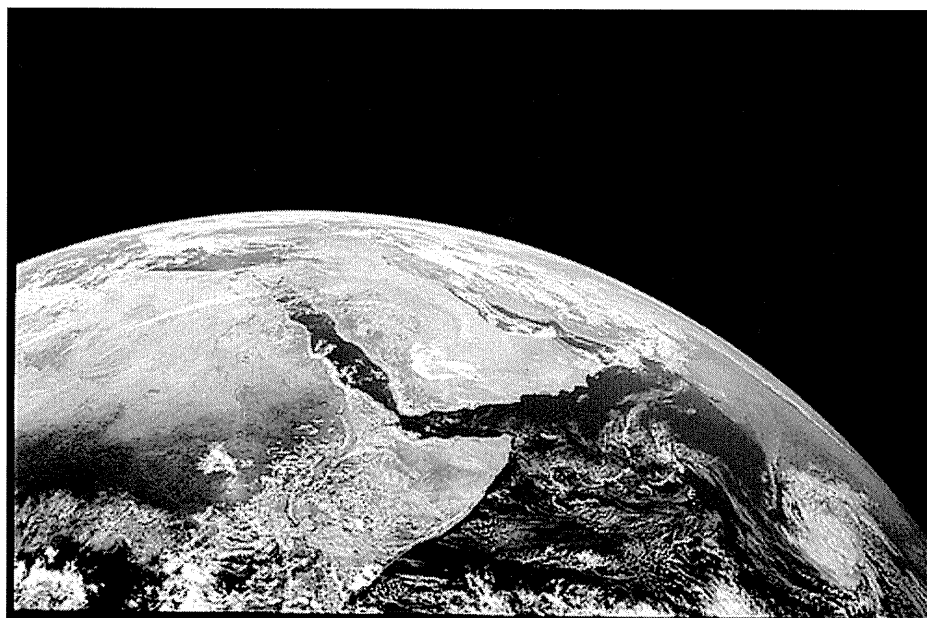
「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究（岡崎班）」

「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 IgG4 班会議（IgG4 All Japan）

プログラム・講演抄録集

今、日本から世界に向けての発信！



日時：2012年2月18日（土） 10：30～17：00

会場：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

\*\*\*\*\*

岡崎班事務局：関西医科大学 内科学第三講座

TEL：072-804-2757, FAX：072-804-2061

E-mail：[igg4@hirakata.kmu.ac.jp](mailto:igg4@hirakata.kmu.ac.jp)

梅原班事務局：金沢医科大学 血液免疫内科学

TEL：076-218-8158, FAX：076-286-9290

e-mail：[igg4@kanazawa-med.ac.jp](mailto:igg4@kanazawa-med.ac.jp)

\*\*\*\*\*



厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野  
IgG4 合同班会議

プログラム

10時30分 開会の挨拶

【セッション1】 IgG4 関連疾患の進展（発表10分，討論5分）

- 1) IgG4 関連疾患包括診断基準 2011  
梅原 久範（金沢医科大学血液免疫内科学）
- 2) ボストン IgG4 関連疾患国際シンポジウムの報告  
岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）

11時00分

【セッション2】 IgG4 関連消化器病変（発表10分，討論5分）

- 1) 自己免疫性膵炎患者の膵胆道・消化管における K-ras 遺伝子変異の有無の検索  
神澤 輝実（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  
下瀬川 徹（東北大学大学院 消化器病態学）
- 3) 自己免疫性膵炎における IgG4 産生と輸送メカニズム  
日比 紀文（慶應義塾大学医学部消化器内科）
- 4) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準について  
大原 弘隆（名古屋市大 総合内科）

12時00分 昼食

13時00分

【アナウンス：IgG4 研究班の今後の取り組みについて】

- 梅原 久範（金沢医科大学血液免疫内科学）  
岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）

13時30分

【セッション3】 IgG4 関連腎臓病（発表10分，討論5分）

- 1) IgG4 関連疾患の腎病変 Up to Date  
佐伯 敬子（長岡赤十字病院 内科）
- 2) IgG4 関連腎臓病の診断基準  
川野 充弘（金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科）

14時00分

【セッション4】 IgG4 関連ミクリッツ病・眼病変・呼吸器疾患（発表10分、討論5分）

- 1) 「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の再燃時における血清 IgG4 推移と再燃様式の解析」  
山本 元久（札幌医科大学医学部第一内科）
- 2) IgG4 関連眼部疾患 IgG4-related ophthalmic disease について  
安積 淳（神戸大学医学部眼科）
- 3) IgG4 関連呼吸器疾患後方視調査の経過報告  
松井 祥子（富山大学保健管理センター）

14時45分 コーヒーブレイク

15時00分

【セッション5】 IgG4 関連疾患の病理解析（発表10分、討論5分）

- 1) 自己免疫性膵炎における細胞外基質の検討  
能登原 憲司（倉敷中央病院病理検査科）
- 2) IgG4 関連疾患の病理～鑑別診断を中心に～  
佐藤 康晴（岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学）

15時30分

【セッション6】 IgG4 関連疾患の病態解析・治療研究（発表10分、討論5分）

- 1) IgG4 関連ミクリッツ病の病態形成におけるサイトカインの関与  
中村 誠司、森山 雅文（九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座）
- 2) IgG4 関連疾患の前方視治療研究  
正木 康史（金沢医科大学血液免疫内科）

16時00分

【セッション7】 IgG4 関連疾患の基礎的研究（発表10分、討論5分）

- 1) IgG4 関連疾患の網羅的遺伝子発現解析  
石垣 靖人（金沢医科大学生命科学研究領域）
- 2) 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  
太田 正穂、川 茂幸（信州大学法医学教室、健康安全センター）
- 3) 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  
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）
- 4) IgG4 関連疾患に関わる自然免疫反応の解明  
千葉 勉、渡邊 智裕（京都大学 消化器内科学講座）

17時00分 閉会

## 「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」

「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」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」班

合同ワーキンググループ

梅原久範<sup>1)</sup>、岡崎和一<sup>2)</sup>、川茂幸<sup>3)</sup>、神澤輝実<sup>4)</sup>、下瀬川徹<sup>5)</sup>、中村誠司<sup>6)</sup>、島津 章<sup>7)</sup>、  
伊藤鉄英<sup>8)</sup>、能登原憲司<sup>9)</sup>、正木康史<sup>1)</sup>、川野充弘<sup>10)</sup>、佐伯敬子<sup>11)</sup>、松井祥子<sup>12)</sup>、吉野正<sup>13)</sup>、  
中村栄男<sup>14)</sup>、小島勝<sup>15)</sup>、山本元久<sup>16)</sup>、浜野英明<sup>17)</sup>

<sup>1</sup>金沢医科大学血液免疫内科学、<sup>2</sup>関西医科大学内科学第三講座、<sup>3</sup>信州大学総合健康安全センター、<sup>4</sup>都立駒込病院内科、<sup>5</sup>東北大学消化器病態学分野、<sup>6</sup>九州大学口腔顎顔面病態学講座、  
<sup>7</sup>国立京都医療センター臨床研究センター、<sup>8</sup>九州大学病態制御内科学、<sup>9</sup>倉敷中央病院病理検査科、<sup>10</sup>金沢大学リウマチ・膠原病内科、<sup>11</sup>長岡赤十字病院内科、<sup>12</sup>富山大学保健管理センター、  
<sup>13</sup>岡山大学腫瘍制御学病理学、<sup>14</sup>名古屋大学病理組織医学、<sup>15</sup>獨協医科大学病理学形態、  
<sup>16</sup>札幌医科大学第1内科、<sup>17</sup>信州大学医学部消化器内科

IgG4 関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)は、血清 IgG4 高値と病変部への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする 21 世紀に生まれた新たな疾患概念である。IgG4 関連疾患は既存の種々の疾患や病態を含むが、血清 IgG4 高値かつ IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤という共通する特徴を有し明らかに独立した疾患を形成する。両班合同で、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整合性をもたせる、③出来る限り簡潔化する、④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というコンセプトのもとに、「IgG4 関連疾患包括診断基準 (Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011)」を世界に先駆けて公表した。実際の適応においては、「IgG4 関連疾患包括診断基準」では、生検組織が得られない場合や病理結果が典型で無い場合には疑診となる。この欠点を補強するために、臓器別 IgG4 関連疾患診断基準が必要であるが、「IgG4-ミクリッツ病診断基準」と「IgG4-自己免疫性膵炎診断基準」に加え、新たに、腎臓学会との共同による「IgG4 関連腎症診断基準」が制定された。このように「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「臓器別 IgG4 関連疾患診断基準」を上手に組み合わせることで、容易で且つ正確に IgG4 関連疾患を診断出来るようになった。まさに All Japan の成果と言える。

### 【臨床診断基準】

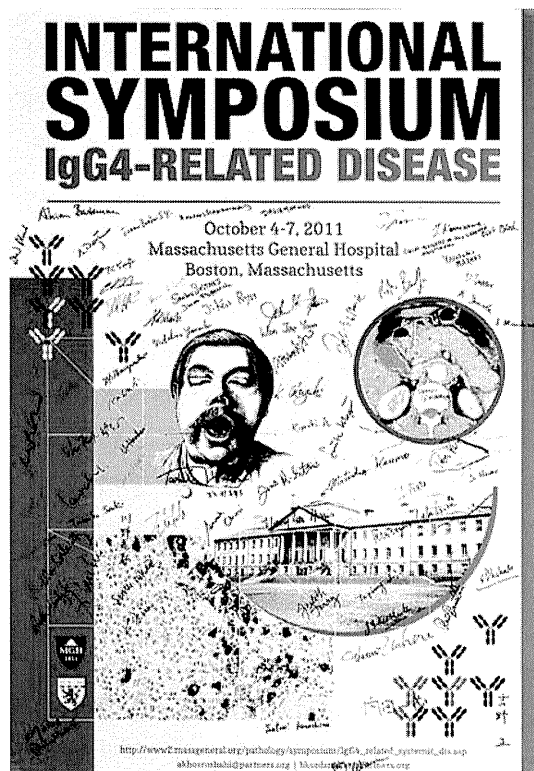
1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。
3. 病理組織学的に以下の 2 つを認める。
  - ①組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
  - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤:  
IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上、且つ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。

## 「ボストン IgG4 関連疾患国際シンポジウムの報告」

関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）

岡崎 和一

わが国から発信された IgG4 の関連する新規疾患概念は、国際的にも注目を浴びつつあり、平成 23 年 10 月には世界各国（日本、アメリカ、韓国、中国（香港）、カナダ、イギリス、イタリア、ドイツ、フランス、ベルギー ほか）から 100 人余りの研究者（臨床系：消化器、リウマチ膠原病、血液、腎臓、眼科、呼吸器、基礎系：免疫、病理）が集い、ボストンにおいて国際シンポジウム（「International IgG4-RD symposium」）が開催された。本シンポジウムでは、わが国における厚生労働省研究班（岡崎班・梅原班）の取組み状況と研究成果である包括診断基準を紹介した。また、この国際シンポジウムでは、両研究班による統一疾患名の「IgG4 関連疾患(IgG4-related disease)」が採用された。さらに各臓器病変の名称と診断に重要な臨床および病理組織所見についてそれぞれ熱い議論がなされ、まもなく公表される予定である。



## 「自己免疫性膵炎患者の膵胆道・消化管における K-ras 遺伝子変異の有無の検索」

都立駒込病院消化器内科

神澤 輝実、田畑 拓久、原 精一、来間 佐和子、千葉 和朗、小泉 理美

研究要旨：自己免疫性膵炎 8 例の切除ないし開腹生検した膵臓、9 例の切除した総胆管と胆嚢、8 例の切除ないし生検した主乳頭、5 例の切除した胃粘膜、3 例の生検した大腸粘膜と、切除した慢性膵炎 10 例の膵臓のパラフィン切片から膵管上皮、胆管上皮、胆嚢粘膜、主乳頭部、胃・大腸粘膜を microdissection し、K-ras 遺伝子変異の有無を検索した。また自己免疫性膵炎 3 例と慢性膵炎 20 例の純粋膵液中の K-ras 遺伝子変異も検索した。高度の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎全 8 例の膵管上皮と 2 例の膵液中に認め、変異型は全て GAT であった。アルコール性慢性膵炎では、高度の K-ras 遺伝子変異を 4 例の切除膵と 2 例の膵液中に認めた。また、高度の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎に合併した 5 例の硬化性胆管炎の総胆管上皮（GAT3 例、TGT1 例、GCT/TGT1 例）、4 例の胆嚢粘膜（GAT1 例、TGT1 例、GCT1 例、GTT1 例）、4 例の主乳頭（GAT3 例）、2 例の胃粘膜（AGT2 例）、2 例の大腸粘膜（GAT2 例）に認めた。多数の IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を伴う炎症性線維性変化の強い例で、K-ras 遺伝子変異の程度が強い傾向を認めた。

## 「自己免疫性膵炎の診断における EUS-FNA の有用性」

東北大学消化器内科

下瀬川 徹、菅野 敦

(背景) 自己免疫性膵炎 (以下 AIP) の International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) が制定された。AIP は type1 (LPSP) と type2 (IDCP) の 2 つに分類され、AIP の組織学的な診断の重要性が増した。(目的) 22G 穿刺針を用いた EUS-FNA による AIP 診断能を検討すること。(対象) 2008 年 1 月から 2011 年 9 月まで EUS-FNA を施行した 274 例 (AIP 26 例 膵癌 153 例)。AIP 26 例中 1 例にのみ 19G Tru-cut 針を用いたが、その他には 22G 穿刺針を用いた。(方法) 1. AIP と膵癌の鑑別、2. 偶発症、3. EUS-FNA による AIP の病理組織学的診断能 : (a) 組織標本の採取状況 [高倍率視野 (HPF) 数 (22G 穿刺針を用いた 25 例で検討) ]、(b) IgG4 陽性形質細胞数、(c) CD38 陽性形質細胞数、(d) Storiform fibrosis (SF) の有無、(e) 閉塞性静脈炎 (OP) の有無、(f) Granulocyte epithelial lesion (GEL) の有無を検討した。(b) - (f) は AIP 26 例で検討した。(結果) 1. 膵癌の診断は感度 94.8%、特異度 100%、正診率 95.6%であった。2. 偶発症は腹痛 2 例、腹腔内出血 1 例、膵炎 1 例、腹膜炎 1 例で、計 5/274 例 (1.8%) だった。3. (a) 採取組織で HPF10 視野以上を確保できた症例は 20/25 例 (80%) であり、22G でも十分組織採取は可能であった。(b) IgG4 陽性形質細胞数は平均  $13.8 \pm 18.4$  個/HPF であった。IgG4 陽性形質細胞が 11 個/HPF 以上の症例は 10/26 例であった。(c) CD38 陽性形質細胞数は平均  $58.2 \pm 33.3$  個/HPF であった。IgG4/CD38 が 0.4 を超えた症例は 4 例のみであった。(d) SF は 21 例で認めた。(e) OP は 5 例で同定可能であった。1 例は 19G Tru-cut 針によるものであり、22G 穿刺針で同定出来たものは 4 例であった。OP が疑われた症例は 6 例であり、疑い症例まで含めると OP は 11/26 例で認められた。(f) 1 例で GEL を同定できた。ICDC における type1 の組織所見 4 項目、リンパ球形質細胞浸潤、IgG4 陽性形質細胞  $>10$ /HPF、SF、OP のうち 3 項目以上 (Level 1) を認めた症例は 15 例、2 項目 (Level 2) 6 例 であり、26 例中 21 例は LPSP と診断出来た。残りの 5 例中 1 例で GEL を認め、潰瘍性大腸炎も合併していたことから type2 AIP と診断出来た。(まとめ) EUS-FNA は安全に施行でき、また AIP と膵癌の鑑別診断に有用であった。ほとんどの症例は EUS-FNA で採取された標本の病理組織学的所見より AIP と診断できた。EUS-FNA は AIP の組織学的診断に有用と考えられた。

## 「自己免疫性膵炎における IgG4 産生と輸送メカニズム」

慶応義塾大学医学部消化器内科

日比 紀文、佐伯 恵太

【目的】自己免疫性膵炎（以下 AIP）は IgG4 関連疾患の一表現型であり、血清 IgG4 抗体の上昇や膵臓内 IgG4 の局在が知られている。しかし、AIP における IgG4 の産生、輸送、抗原特異性、病態関与については全く不明である。今回、AIP 末梢血中 B リンパ球サブセットを詳細に解析し、IgG4 産生細胞と IgG4 輸送機構について検討を行った。

【方法】文面による同意の得られた AIP 患者および慢性膵炎、膵癌患者および健常人より末梢血を採取し、比重遠心法により末梢血単核球（PBMC）を分離し、T、B 細胞関連分子をフローサイトメトリーで解析した。また、MACS ビーズを用いて CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup> B 細胞を分離し種々の刺激下に培養し、フローサイトメトリー解析を行った。

【結果】AIP 患者では対照群と比較し、PBMC に CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>hi</sup>IgD<sup>-</sup> 形質細胞の著明な増加を認めた。本末梢血形質細胞には細胞膜表面 IgG4 発現は認められないものの、血清 IgG4 濃度依存性に細胞内 IgG4 発現を認めた。形質細胞以外の免疫担当細胞では CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup> ナイーブ B 細胞や CD14<sup>+</sup> 単核球にも血清 IgG4 濃度依存的に細胞内 IgG4 の存在が認められた。また、健常人 PBMC より CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup> B 細胞を AIP 患者血清存在下に培養した結果、経時的な細胞内 IgG4 発現の上昇を認めた。さらに、この末梢血形質細胞はステロイド治療により有意に減少するが、臨床上寛解期にある AIP 患者でも一部 IgG4 陽性形質細胞が残存する症例が見られた。

【考察】AIP 患者では炎症膵臓のみならず末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞の著明な増加を認めたが、形質細胞以外にも B 細胞や単球にもエンドサイトーシス機構によって IgG4 が取り込まれており、膵臓局所へ IgG4 サブクラスをキャリアー細胞として輸送する新たな抗体輸送システムの存在が示唆された。

## 「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準について」

<sup>1</sup>名古屋市立大学大学院地域医療教育学、<sup>2</sup>関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科、<sup>3</sup>信州大学総合健康安全センター、<sup>4</sup>藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科、<sup>5</sup>東京都立駒込病院消化器内科、<sup>6</sup>広島大学病院総合内科総合診療科、<sup>7</sup>東北大学大学院消化器病態学、<sup>8</sup>名古屋大学大学院消化器内科学、<sup>9</sup>名古屋市立大学大学院消化器代謝内科学、<sup>10</sup>東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科、<sup>11</sup>財団法人倉敷中央病院病理検査科、<sup>12</sup>長野市民病院消化器内科、<sup>13</sup>信州大学内科学第二講座、<sup>14</sup>東京大学大学院消化器内科学、<sup>15</sup>愛知県がんセンター中央病院消化器内科部、<sup>16</sup>昭和大学内科学講座消化器内科学部門

大原 弘隆<sup>1</sup>、岡崎 和一<sup>2</sup>、川 茂幸<sup>3</sup>、乾 和郎<sup>4</sup>、神澤 輝実<sup>5</sup>、田妻 進<sup>6</sup>、  
内田 一茂<sup>2</sup>、菅野 敦<sup>7</sup>、洪 繁<sup>8</sup>、中沢 貴宏<sup>9</sup>、西野 隆義<sup>10</sup>、能登原 憲司<sup>11</sup>、  
長谷部 修<sup>12</sup>、浜野 英明<sup>13</sup>、平野 賢二<sup>14</sup>、水野 伸匡<sup>15</sup>、吉田 仁<sup>16</sup>

IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎および胆管癌などの腫瘍性病変の鑑別は容易ではなく、これらの予後不良な疾患として扱われてきた IgG4 関連硬化性胆管炎症例も少なくない。そこで厚労省 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班（岡崎班）は、日本胆道学会および厚労省難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班と協力して本症例を数多く経験している専門医 17 人からなるワーキンググループを結成した。電子メールによる意見交換と平成 22 年度に 2 回、平成 23 年度に 1 回、合計 3 回の委員会における熱心な議論により、IgG4 関連硬化性胆管炎の病態や臨床像を明らかにするとともに、原発性硬化性胆管炎や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別を念頭に置いた本症の臨床診断基準(案)を策定した。そして平成 23 年 9 月の日本胆道学会において公聴会を開いた後、胆道学会誌上に同案を掲載してパブリックコメントを求めた。その結果、別紙に示す臨床診断基準を完成することができた。

本臨床診断基準では、まず疾患概念を明確にし、次に診断項目として 1) 胆管の特徴的な画像所見、2) 高 IgG4 血症、3) 胆管外の IgG4 関連合併症の存在、4) 胆管壁の病理組織学的所見の 4 つの項目を掲げ、これらの組み合わせにより診断することを示した。また、代表的な胆管像を具体的にシエマで表し、各タイプの胆管像を示す症例において、鑑別すべき疾患と追加すべき検査を明記した。さらに、ステロイドによる治療効果をオプションの項目として採用し、実際に臨床現場で有用な診断基準になるよう心がけた。数多くの IgG4 関連硬化性胆管炎症例を経験してきた専門医で結成されたワーキンググループであればこそ作成することができた実用的な診断基準であると考えている。



## 「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

金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科

川野 充弘

2010年、我々は日本の多施設共同研究により IgG4 関連腎実質病変の基本的な臨床、病理像を報告したが (Saeki, et al. *Kidney Int* 2010)、この基本所見は海外においてもコンセンサスを得てきている。この1年はそれを踏まえた上で、腎病変の診断基準作成、IgG4 と関連はあるが IgG4 関連疾患ではない腎病変、尿細管間質性腎炎組織の詳細な検討、糸球体病変、などに注目が集まった。本発表では主に後半部分について述べる。

### 1) 尿細管間質性腎炎 (TIN) 組織の詳細な検討

#### a. IgG4 関連 TIN とその他の TIN の光学顕微鏡所見についての比較検討

免疫染色以外で両者の鑑別に有用な光学顕微鏡所見がいくつか明らかにされた。中でも最も有用な所見は花筵様線維化 (storiform fibrosis) で、これは自己免疫性膵炎と共通するものであった。 (Yoshita, Kawano, Saeki, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012)

#### b. 免疫複合体に関する検討

蛍光抗体法、電子顕微鏡、免疫組織化学による検討から、尿細管基底膜には免疫グロブリンや補体の沈着、electron dense deposits の沈着が高頻度に認められることが明らかとなり、さらにその分布、IgG サブクラス、C3, C1q などについても詳細が記載された。また、ボウマン嚢、間質などにも沈着があることが示された (Raissian, Cornell, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011, Yamaguchi, Kawano, Nagata, et al. *Hum Pathol* 2011)

### 2) 糸球体病変

IgG4 関連腎臓病にみられる糸球体病変の中では膜性腎症が最も多いが、紫斑病性腎炎の合併が報告され、IgG4 関連疾患との関連が注目されている。 (Tamai, Saito, et al. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011, Ito, Kawano, et al. *Clin Nephrol*, 2012, in press) 一方膜性腎症については特発性膜性腎症が IgG4、Th2 dominant な疾患であることから以前より病態の共通性に興味向けられていた。この1年で種々の論文、意見が出たが膜性腎症と IgG4 関連疾患の関連については未だ不明な点が多く今後の課題である。

## 「IgG4 関連腎臓病の診断基準」

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

川野 充弘

IgG4 関連疾患の主要な腎病変は IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤を伴う尿細管間質性腎炎であるが、免疫染色を行わなければ特発性間質性腎炎として見落とされる可能性がある。そこで、日本腎臓学会 IgG4 関連腎症ワーキンググループでは、IgG4 関連腎臓病の疾患概念を腎臓専門医の間に広め、日常診療で発見される機会を増やすため、2010 年 9 月の第 4 回会議より「IgG4 関連腎臓病の診断基準」と「診断のためのアルゴリズム」作成に着手した。その結果、5 施設より集めた 41 例の IgG4 関連腎臓病の解析結果をもとに、2011 年 4 月に下記の 5 項目の組み合わせによる「IgG4 関連腎臓病の診断基準」が作成された。【IgG4 関連腎臓病診断基準】1. 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。2. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 $\gamma$ グロブリン血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。3. 血液学的に高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を認める。4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。a. 組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、あるいは 10/HPF を超える。b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。ただし IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、あるいは 10/HPF を超える。

## 「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の再燃時における血清 IgG4 推移と再燃様式の解析」

札幌医科大学医学部内科学第一講座

山本 元久、田邊谷 徹也、苗代 康可、石上 敬介、清水 悠以、

松井 美琴子、鈴木 知佐子、高橋 裕樹、篠村 恭久

東京大学医科学研究所先端医療研究センター

今井 浩三

【目的】IgG4 関連疾患の寛解導入におけるステロイド療法の有効性は示されているが、減量とともに再燃しやすいことも知られている。しかし再燃時の IgG・IgG4 の変動パターンや罹患臓器については十分解析されていない。そこで今回、私たちは再燃をきたした当科 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎症例において、これらを解析した。

【方法】当科に通院中の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎症例から再燃を示した症例を抽出し、再燃直前の血清学的マーカー（IgG, IgG4）の推移を検討した。また初診時と再燃時の罹患臓器を比較した。なお「再燃」は、原則として理学的・画像的に臓器腫大、または機能障害を認めた状態と定義した。

【結果】IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 111 例中 24 名（21.6%）に再燃を認めた。ほとんどの再燃例で直前の血清 IgG4 値の上昇傾向を認めた。また再燃を呈した半数の症例で、初診時とは異なる臓器に病変を形成した。

【結論】再燃時には血清 IgG4 値の上昇が認められた。しかし寛解症例においても血清 IgG4 値の上昇がみられることがあり、血清 IgG4 値上昇の評価は慎重に行う必要があると考えられた。さらに IgG4 関連涙腺・唾液腺炎では初発部位とは異なる臓器の再燃も念頭にフォローしていく必要がある。

## 「IgG4 関連眼部疾患 IgG4-related ophthalmic disease について」

神戸海星病院 眼科

安積 淳

IgG4 という視点から眼窩疾患を俯瞰すると、多様な病変がその線上に浮き上がる。涙腺のリンパ増殖性病変は代表的なもので、免疫グロブリン遺伝子再構成検索（サザンブロットによる）の結果からモノクローナルなB細胞増殖が否定される症例は、そのほとんどがIgG4関連疾患といっても過言ではない。この涙腺病変は、IgG4関連疾患の代表である自己免疫性腭炎でしばしば合併することから、IgG4陽性リンパ球の浸潤を伴い、血中IgG4濃度が高値となる「涙腺炎」をIgG4関連疾患とすることは、多くの有識者が認めてきたところである。ただ、涙腺病変には、腭臓病理に特徴的な閉塞性静脈炎は稀で、高度な線維化を伴うもののこれをstoriform fibrosisとはできない、とされる。ここに病理所見の詳細が臓器によって多少異なるろうとも、IgG4陽性リンパ球浸潤、線維化、血中IgG4濃度上昇、疾患としてのオーバーラップ、があれば「IgG4関連疾患」とする下地ができた、といえる。

かくて、涙腺腫大があり、病理組織／血液検査で裏打ちされれば、全身他臓器に病変がなくても、これをIgG4関連疾患とすることに異論はなくなった。同時に、この特徴的な涙腺腫大に合併する病変として、外眼筋腫大、神経腫大、視神経周囲病変、眼瞼病変などが発生することが知られるようになった。IgG4関連眼部疾患IgG4-related Ophthalmic diseaseという疾患病名は、こうした広く眼科領域に発生するIgG4関連疾患を包括するニーズに応えるための名称である。

現在の問題は、この疾患名称にどうした症例を含め、あるいは除外するか、という基準に眼科有識者のコンセンサスが得られていないことである。とくに生検材料の獲得が困難な視神経周囲病変、外眼筋病変だけがみられる症例の診断が難しい。重篤な視力障害が発生しうるこうした病態への臨床診断基準のあり方は喫緊の課題と考える。また、従来から知られる特発性眼窩炎症（眼窩炎症性偽腫瘍）の一部がIgG4関連疾患である可能性があり、疾患として鑑別を要する。しかし、副腎皮質ステロイド薬に良く反応すること、投薬の中止が再発を招きやすいことなど、この2疾患は治療とその効果に多大な相同性があり、臨床的立場からこれらを区別することの意義が問われるところである。