

## 「IgG4 関連呼吸器疾患後方視調査の経過報告」

富山大学<sup>1</sup>、金沢大学<sup>2</sup>、信州大学<sup>3</sup>、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター<sup>4</sup>、富山県立中央病院<sup>5</sup>、金沢医科大学<sup>6</sup>、倉敷中央病院<sup>7</sup>、京都大学<sup>8</sup>

松井 祥子<sup>1</sup>、早稲田 優子<sup>2</sup>、山本 洋<sup>3</sup>、久保 惠嗣<sup>3</sup>、源 誠二郎<sup>4</sup>、井上 大<sup>5</sup>、利波 久雄<sup>6</sup>、能登原 憲司<sup>7</sup>、半田 知宏<sup>8</sup>、三嶋 理晃<sup>8</sup>

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、梅原班内に呼吸器病変ワーキンググループ(WG)を組織し、H22年9月より「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)を開始した。

その後岡崎班のご協力も頂き、現在までのところ、1次調査の回答を22施設から、2次調査の回答を17施設から得ている。その中間解析の患者プロフィールは、平均年齢63.9歳、男女比は2.7:1であり、他のIgG4 関連疾患とほぼ同様の傾向を示していた。画像は胸郭内の広義間質に、種々の程度で陰影を呈することが確認された。80%以上は呼吸器を含む2臓器以上に病変を認めたが、呼吸器病変単独症例も存在した。

新しい疾患概念であるIgG4 関連疾患はまだ十分に周知されていないこともあり、この呼吸器単独病変の診断は非常に難しいのが現状である。さらにIgG4 関連呼吸器疾患以外にも、IgG4 陽性細胞浸潤を認める呼吸器疾患が報告されており、今後しばらくは診断に際しての混乱が予想される。

IgG4 関連呼吸器疾患をそれ以外の疾患から鑑別するためには、2011年に公表された疾患概念と診断基準に基づく症例の蓄積・解析とともに、この呼吸器単独病変の検討を行うことが重要になるであろう。

引き続き各施設の皆様のご協力を仰ぎながら、本研究を臨床に還元する方法を考えていきたい。

呼吸器病変や本研究に関する問い合わせ先：

富山大学保健管理センター 松井祥子

TEL&FAX: 076-434-7199

E-mail: [smatsui@med.u-toyama.ac.jp](mailto:smatsui@med.u-toyama.ac.jp)

研究内容は以下よりよりダウンロード可能

<http://www.sugitani.u-toyama.ac.jp/hokekan/other.html>

## 「自己免疫性膵炎における細胞外基質の検討」

倉敷中央病院病理検査科

能登原 憲司

1型自己免疫性膵炎（1型AIP）の病理学的特徴の1つは線維化で、特に花筵状線維化 storiform fibrosis は特異な像と考えられている。その基質について、慢性膵炎との違いを検討した報告は未だ少ない。そこで1型AIP 9例、慢性膵炎4例（腫瘍形成性）の切除材料を用いて elastica van Gieson (EVG) 染色、 $\alpha$ -smooth muscle actin (ASMA)、collagen types I、III、VIの免疫染色を行い、線維化の成り立ち、慢性膵炎との違いを検討した。

1型AIPでは、EVG染色にて同定される線維化巣にはほぼ一致し、collagen type Iの陽性所見がみられたが、collagen types III, VIの陽性所見は乏しかった。Collagen type Iは膵周囲脂肪組織、小葉間に強く発現していたが、細胞成分豊富な富細胞型の花筵状線維化や小葉内・膵管上皮周囲にみられる炎症には発現が弱かった。ASMA陽性の筋線維芽細胞はcollagen type Iの発現の強い線維化巣で散在性に認められ、さらに富細胞型の花筵状線維化巣では多数認められたが、小葉内・膵管上皮周囲の炎症巣では乏しかった。慢性膵炎におけるcollagen type Iの分布もEVG染色で同定される線維化巣とほぼ同じで、残存する実質の周囲に広く陽性所見があり、さらに硬変様を呈する小葉内にも認められた。また仮性嚢胞の壁では、collagen type Iに加えてcollagen type IIIも強く陽性であった。Collagen type VIの陽性所見は乏しかった。慢性膵炎ではASMA陽性細胞は全体に乏しかった。

1型AIPと慢性膵炎にみられる線維化の構成成分には大きな違いはなく、collagen type Iが主体である。1型AIPにみられる富細胞型の花筵状線維化では筋線維芽細胞が多く、肉芽組織に類似した側面がある。

## 「IgG4 関連疾患の病理 ～鑑別診断を中心に～」

岡山大学大学院 病理学分野（腫瘍病理/第二病理）

佐藤 康晴、吉野 正

IgG4 関連疾患は、病理組織学的に多数の IgG4<sup>+</sup> 細胞を伴う形質細胞、リンパ球浸潤とリンパ濾胞の形成を特徴とし、多くの臓器では線維性硬化像や閉塞性静脈炎が認められる。しかしながら各臓器によってその組織像は異なっており、病理診断は容易ではない。とくにリンパ節、涙腺および耳下腺などでは線維化や閉塞性静脈炎は認められないことが多い。

IgG4 関連疾患の病理診断基準として、多数の IgG4<sup>+</sup> 細胞の浸潤に加えて、IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> cell ratio >40%が診断上重要であるが、この病理診断基準を満たす悪性リンパ腫が存在する。とくに眼科領域においてはその頻度が高い傾向にある。

また、multicentric Castleman's disease、関節リウマチあるいはその他の自己免疫性疾患などにおいてもこの病理診断基準を容易に満たす例が数多く存在する。これら「非 IgG4 関連疾患」は、IgG4 関連疾患と同様にリンパ節や肺に病変を形成する頻度が高く、鑑別が常に問題となる。

本講演では IgG4 関連疾患との鑑別が必要な悪性リンパ腫ならびに炎症性疾患を中心に鑑別診断のポイントを中心に述べる。

## 「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」

九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座

中村 誠司、森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆

【目的】ミクリッツ病（MD）は、病理組織学的類似性から SS の一亜型とされてきたが、近年確立された疾患概念である「IgG4 関連疾患」の 1 つとして認識されるようになった。われわれの過去の研究では、MD の病態形成や IgG4 産生には、Th2 や Treg が産生する IL-4 と IL-10 が関与していることを明らかにしてきた。また MD は、唾液腺に胚中心（GC）を高頻度に形成するという特徴を有する。最近の研究では、異所性の GC 形成や IgG4 産生には主に濾胞性 Th 細胞（Tfh）が産生する IL-21 が重要であることが報告されている。そこで本研究では、MD における IL-21 と GC 形成および IgG4 産生との関連について検討を行った。

【材料と方法】1993 年 4 月から 2011 年 10 月までに当科を受診した MD 患者 12 例、SS 患者 14 例および健常者 14 例を対象とした。これらの患者の口唇腺（LSG）を用いて、IL-21 の産生細胞である Tfh、Th2、および Th17 に関連するサイトカインおよび転写因子について、免疫組織化学染色および real-time PCR によりその発現を解析した。

【結果】MD の LSG では、健常者ならびに SS と比較して IL-21、Bcl-6 の mRNA 発現が亢進していた。また、免疫組織化学染色にてそれらの局在をみたところ、SS では IL-21 および Tfh 関連分子は GC に強く発現していた。一方、MD では Tfh 関連分子は SS と同様に GC に強く発現していたが、IL-21 は LSG 全体に強い発現を認めた。つまり、MD における IL-21 産生細胞は Tfh だけではなく、Th2 および Th17 の可能性も考えられた。そこで、MD におけるこれらの関連分子の局在をみたところ、Th17 関連分子はほとんど発現を認めなかったが、Th2 関連分子は IL-21 と同様に LSG 全体に強い発現を認めた。Th17 関連分子は、MD ではほとんど発現を認めなかった。また、MD の IgG4 産生と IL-21 との相関をみたところ、IL-21 の mRNA 発現量は、IgG4 の mRNA 発現量および IgG4 陽性細胞率と正の相関を認めた。

【結論】これらの結果より、MD の唾液腺病変では Th2 を主体とする IL-21 の過剰産生により GC の形成を促進し、さらに IgG4 へのクラススイッチが誘導されることが示唆された。

## 「IgG4関連疾患の前方視治療研究」

金沢医科大学血液免疫内科

正木 康史、梅原 久範

目的：梅原班では、下記の目的のために、前方視的治療研究を進めている。

IgG4 関連疾患の治療指針を確立する；本疾患にステロイド治療が有効な事は経験的に知られているが、初期投与量、漸減法、維持投与量などに関してははっきりしたエビデンスは無い。米国では、再発難治例に対する rituximab 投与の臨床試験が開始されようとしているが、それ以前に初期治療としてのステロイド治療のエビデンスを確立する事が先決である。

前方視臨床研究：「IgG4<sup>+</sup>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治療研究」 (UMIN :R000002820)

試験期間 5 年間、登録目標46例

倫理委員会承認および症例登録状況：

2012年1月末日現在、17施設（金沢医科大学、長岡赤十字病院、倉敷成人病センター、富山大学、西群馬病院、群馬県立がんセンター、札幌医科大学、諫早総合病院、長崎大学、筑波大学、神戸海星病院、福井大学、新潟大学、岡山大学、産業医科大学、長崎医療センター、三豊総合病院、以上承認順）で倫理委員会承認を得ている。5年間の試験期間のうち約3年が経過したが、予定登録ペースを上回る35例が既に登録されている。

まとめ：

各施設の諸先生方の御尽力により倫理委員会承認施設数も、登録症例数も着実に増えてきている。本邦発の IgG4 関連疾患の治療指針に関する、より質の高いエビデンスを確立するために前方視的臨床研究が重要である。本研究は今後も継続予定であり、参加施設の増加と、より積極的な症例登録を今後お願いしたい。

## 「IgG4関連疾患の網羅的遺伝子発現解析」

<sup>1</sup>金沢医科大学・総合医学研究所、<sup>2</sup>金沢医科大学・血液免疫内科学、<sup>3</sup>がん・感染症センター都立駒込病院内科、<sup>4</sup>金沢医科大学・腎臓内科学

石垣 靖人<sup>1</sup>、河南 崇典<sup>2</sup>、高田 尊信<sup>1</sup>、神澤 輝美<sup>3</sup>、中島 章夫<sup>2</sup>、岩男 悠<sup>2</sup>、正木 康史<sup>2</sup>、中村 拓路<sup>2</sup>、三木 美由貴<sup>2</sup>、坂井 知之<sup>2</sup>、澤木 俊興<sup>2</sup>、藤田 義正<sup>2</sup>、福島 俊洋<sup>2</sup>、友杉 直久<sup>1, 4</sup>、竹上 勉<sup>1</sup>、梅原 久範<sup>2</sup>

### 目 的

IgG4関連疾患の病態・病因解析を目的として、以下の2つの解析を進めてきた。

- (1) 患者末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析を行う。
- (2) 患者末梢血における血清プロテオミクス解析を行う。

### 材料と方法

- (1) 健常人および患者の治療前後における末梢血リンパ球より全 RNA をサンプルとして抽出した。DNA マイクロアレイ解析のプラットフォームとしては、Affymetrix 社 Human Gene 1.0 ST アレイを利用した。解析ソフトウェアとしては Agilent 社 GeneSpring version 11.0 を利用し、遺伝子パスウェイデータベースには Ingenuity Pathways Analysis (IPA) を用いた。
- (2) プロテオミクス解析には2次元電気泳動から発現差異のあるスポットを抽出してから LC-MS/MS を利用して同定を行った。

### 成 果

患者および健常人の発現パターンを比較して変動している遺伝子群を抽出した。このようにして得られた変動遺伝子群の機能をデータベース上で検索すると、免疫や炎症に関わる遺伝子群が多数含まれており、発症機序や病態との関わりが予想される。現在までに同定された疾患マーカーについて特許出願を行った（石垣靖人、友杉直久、正木康史、梅原久範：特願2010-194326「IgG4関連疾患マーカー及びその利用」）。さらにデータのバリデーションを進めて有用なマーカーの開拓につなげたいと考えている。

### まとめ

今後は様々なデータセットとのデータの統合・比較を進めるとともに、発症の可能性や治療効果の判定に利用できるような遺伝子群の同定を進めていきたい。

## 「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」

信州大学医学部法医学教室

太田 正穂

信州大学健康安全センター

川 茂幸

自己免疫性膵炎発症の背景には、遺伝と環境の両因子が関わっていると考えられる。しかし、残念なことに本疾患発症に影響を与える遺伝的要因は、いまだ明確にされていない。これまで我々は、疾患発症に寄与する多因子形質の遺伝子に HLA、Fc receptor-like 3 (*FCRL3*) 遺伝子、cytotoxic T lymphocyte antigen (*CTLA4*) などを疾患感受性遺伝子として報告してきた。また、全染色体上に設けたマイクロサテライトマーカーを用いた相関解析から Potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 3 (*KCNJ3*) 遺伝子を疾患感受性候補遺伝子として報告した。更に最近、Affymetrix 社の GeneChip Human Mapping 500K Array Set (500,568 SNPs) を用いた相関解析を行い、 $p < 1 \times 10^{-5}$  の有意差で、遺伝子内に 2 種類以上の有意差を示す SNPs を含む遺伝子を疾患感受性候補遺伝子として数十種類選択した。それらの中には機能的に興味ある遺伝子 *FCER2* (FC fragment of IgE, low affinity II, receptor for CD23) や *MIST* が観察された。*FCER2* は CD23 と呼ばれ、低親和性 IgE 受容体として、主に成熟 B 細胞、単球、濾胞樹状細胞に発現し、B 細胞の活性化と IgE 産生の制御に関与している。また、*MIST* は *CLNK* と呼ばれ、T 細胞および B 細胞抗原レセプター下流で免疫シグナリングを調節している SLP-76 と同じファミリーに属するアダプター分子であり、IgE レセプターを介した MAST 細胞の脱顆粒反応や、サイトカイン刺激に伴う多様なシグナル伝達に関与している。このように GWAS を用いた解析により免疫学的に興味ある遺伝子が候補として挙げられたが、更に確証を得るには、サンプル数を増やし、一次試験で得た結果を別の集団で再現する確認試験、および他施設で行われた複数の研究結果を統合して分析するメタアナリシスを行う必要がある。また、感受性候補遺伝子の構造的相違が疾患に及ぼす影響を機能的に説明することが最も重要であると考えている。

## 「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」

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

坪内 博仁、嵯山 敏男、宇都 浩文、前田 拓郎、岩下 祐司、橋元 慎一、  
田ノ上 史郎、上村 修司、沼田 政嗣、藤田 浩、船川 慶太、井戸 章雄

信州大学健康安全センター

川 茂幸

関西医科大学内科学第三講座

内田 一茂、岡崎 和一

自己免疫性膵炎（AIP）を含む IgG4 関連全身疾患は、高 IgG4 血症と病変腺組織中の著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である。血清 IgG4 は IgG4 関連疾患の活動性指標として有用であるが、臓器特異性がない。膵病変の評価には、侵襲性の高い内視鏡下の造影検査などが必要であり、AIP の簡便な診断法の確立が望まれる。我々は、プロテオミクスを用い、IgG4 関連全身疾患、特に AIP の新しい診断マーカーを探索した。

AIP 患者（ステロイド治療前、治療後を含む）、アルコール性慢性膵炎患者、特発性膵炎患者および健常者の血清を用いた。ClinProt ビーズ、MALDI-TOF/MS 解析装置、および二次元電気泳動により解析を行った。

ClinProt システムと MALDI-TOF/MS を用いたプロテオミクスでは、健常者とステロイド使用のない AIP 患者群との比較で、AIP 患者群で有意に上昇している 2 つのピーク（4963m/z、2560m/z）を認めた。但し、アルコール性慢性膵炎患者群でも上昇しており、疾患特異性に乏しかった。治療前後の AIP 患者血清の比較では、治療後に有意に低下するピーク蛋白（5900m/z、3224m/z、2660m/z など）、および治療後に有意に上昇するピーク蛋白（2953m/z など）を認めた。また、二次元電気泳動法によるプロテオミクスでも治療により増減する多数の蛋白が認められ、そのうち 3 つの蛋白（Apolipoprotein E、Transthyretin、amyloid-P component）が同定された。これらは AIP の新しい診断マーカー候補であり、治療効果予測などに用いられる可能性があると考えられた。



## 「IgG4 関連疾患に関わる自然免疫反応の解明」

京都大学消化器内科

渡邊智裕、千葉勉

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 の上昇と罹患臓器への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特色とする疾患である。IgG4 の産生には IL-4、IL-10、IL-13 などの Th2 サイトカインが関与することが知られているが、IgG4 産生に関わる自然免疫反応のメカニズムは不明である。Toll-like receptor (TLR) や NOD-like receptor (NLR) に代表される自然免疫反応の受容体は微生物由来抗原を認識し、抗体産生や Th 分化といった獲得免疫反応を誘導することから、TLR/NLR の活性化が IgG4 の産生に関与する可能性が考えられる。本研究において、我々は健常人末梢血から分離した単球を NOD2 ligand である Muramyl dipeptide (MDP) で刺激すると、B cell-activating factor (BAFF) の産生を介して、T 細胞非依存性に B 細胞からの IgG4 の産生を誘導することを見いだした。また、IgG4 関連疾患患者の末梢血単核球を TLR あるいは NLR ligands で刺激すると、IgG4 の産生が誘導されることを見出した。これらの結果から、IgG4 関連疾患患者の末梢血単球は TLR/NLR 経路の活性化により、BAFF シグナル伝達経路を介して、IgG4 の産生を促進することが示唆された。獲得免疫反応である IgG4 反応の誘導には自然免疫反応である TLR/NLR の活性化が必要であり、IgG4 関連疾患は自然免疫反応の異常を背景にして発症する可能性が示唆される。

「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

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	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
研究分担者	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫内科学	教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院 内科	部長
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター	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部門	教授
	下瀬川 徹	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野	教授
	坪内 博仁	鹿児島大学大学院歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学	教授
	千葉 勉	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科	教授
	松田 文彦	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
	研究協力者	伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学
乾 和郎		藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科	教授
太田 雅穂		信州大学医学部法医学教室	准教授
大原 弘隆		名古屋市立大学大学院医学研究科生体防御・総合医学専攻 地域医療教育学分野	教授
洪 繁		国立長寿医療研究センター・消化機能診療科	
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	臨床研究センター長
中沢 貴宏		名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学	病院教授
中村 誠司		九州大学大学院研究院口腔顎顔面病態学講座	教授
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	講師
能登原 憲司		倉敷中央病院 病理検査科	主任部長
長谷部 修		長野市民病院 消化器内科	副院長
濱野 英明		信州大学医学部附属病院医療情報部	副部長
平野 賢二		東京大学医学部附属病院 消化器内科	助教
三嶋 理晃		京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
水野 伸匡		愛知県がんセンター中央病院消化器内科部	医長
吉田 仁		昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門	講師
事務局	内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1 TEL 072-804-0101 FAX 072-804-2061 E-mail uchidak@takii.kmu.ac.jp	講師
経理事務 担当者	山下 圭子	関西医科大学大学事務局学部事務部研究課 〒570-8506 大阪府守口市文園町10-15 TEL 06-6993-9403 FAX 06-6992-1409 E-mail yamashk@takii.kmu.ac.jp	課長

「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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	梅原 久範	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	教 授
研 究 分 担 者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教 授
	住田 幸之	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	教 授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教 授
	吉野 正	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	教 授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教 授
	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教 授
	竹上 勉	金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域	教 授
	友杉 直久	金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域	教 授
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教 授
	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	准 教 授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	科 長
研 究 協 力 者	北川 和子	金沢医科大学大学院医科学研究科眼科学	教 授
	中村 榮男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教 授
	折口 智樹	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 リハビリテーション科学講座	教 授
	横山 仁	金沢医科大学腎臓内科学	教 授
	久保 恵嗣	信州大学医学部呼吸器内科	教 授
	伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教 授
	利波 久雄	金沢医科大学放射線科	教 授
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部第一内科	准 教 授
	山本 元久	札幌医科大学医学部第一内科	助 教
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	准 教 授
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部 長
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	教 授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院消化器内科	部 長
	浜野 英明	信州大学医学部消化器内科	助 教
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部 長
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院病理細胞診断部	部 長
	鈴木 律朗	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学	准 教 授
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部 長
	全 陽	金沢大学医学部病理部	准 教 授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助 教
	石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域	准 教 授
	佐藤 康晴	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	講 師
	瀬戸 加大	愛知がんセンター研究所 (遺伝子医療研究部)	副 所 長
	塚本 憲史	群馬大学医学部附属病院腫瘍センター	センター長
	松本 守生	独立行政法人国立病院機構西群馬病院血液内科	医 長
	松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	講 師
	坂井 晃	広島大学病院血液内科	講 師
	尾山 徳秀	新潟大学医学部総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	医 員
	今村 好章	福井大学医学部附属病院病理部	部 長
	高比良雅之	金沢大学附属病院(眼腫瘍・眼窩疾患)	講 師
	井上 大	富山県立中央病院放射線科	副 医 長
	藤川 敬太	健康保険諫早総合病院リウマチ科	医 長
	村山佳子	群馬県立がんセンター	部 長
	薬師神芳洋	愛媛大学医学部附属病院腫瘍センター	准 教 授
	菅井 進	久藤総合病院	院 長
	源 誠二郎	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	部 長
	川端 大介	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助 教
	小川 葉子	慶應義塾大学医学部眼科学教室	特任准教授
	早稲田優子	金沢大学附属病院呼吸器内科	医 員
	伊藤 直子	金沢大学大学院臓器機能制御学 (第二内科)	助 教
	八木 邦公	金沢大学大学院臓器機能制御学 (第二内科)	講 師
	坪井 洋人	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	講 師
	山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講 師
宮下賜一郎	独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター	医 長	
平田信太郎	産業医科大学第一内科学講座	講 師	
山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	医 員	
森本 尚孝	公立三豊総合病院 内科	医 長	
田中 真生	金沢医科大学血液免疫内科学	准 教 授	
藤田 義正	金沢医科大学血液免疫内科学	講 師	
澤木 俊興	金沢医科大学血液免疫内科学	助 教	
三木美由貴	金沢医科大学血液免疫内科学	助 教	
岩男 悠	金沢医科大学血液免疫内科学	助 教	
中島 章夫	金沢医科大学血液免疫内科学	助 教	
中村 拓路	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生	
事 務 局	良永 幸恵	金沢医科大学血液免疫内科学 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 TEL 076-286-2211 (内線3539) FAX 076-286-9290 e-mail yuki@kanazawa-med.ac.jp	
経 理 事 務 担 当 者	中川 邦子	金沢医科大学 研究推進課 TEL 076-286-2211 (内線3052) FAX 076-286-2346 e-mail hrc-jimu@kanazawa-med.ac.jp	

## 「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」

厚生労働省難治性疾患対策事業 奨励研究分野

「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  
(日本内科学会雑誌 平成 24 年 3 月号掲載予定)

### 【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。

### 【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 その他の腫瘤性病変

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 $\gamma$ 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ライ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。
  - 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。
-

## IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012

厚生労働省 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  
厚生労働省難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班  
日本胆道学会

### 【疾患概念】

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、血中 IgG4 値の上昇、病変局所の線維化と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。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。自己免疫性膵炎を高率に合併し、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。

臨床的特徴としては高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見などの改善を認めるが、長期予後は不明である。

本症の診断においては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。

### 【臨床診断基準】

#### A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
3. 自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
  - ① 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
  - ② 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
  - ③ 花筵状線維化(storiform fibrosis)
  - ④ 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション：ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA) を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

#### B. 診断

- I. 確診 : 1 + 3、1 + 2 + 4 ①②、4 ①②③、4 ①②④
- II. 準確診 : 1 + 2 + オプション
- III. 疑診 : 1 + 2

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。



## 【解説】

### 1) 画像診断

#### (1)胆管狭窄像

a. MRCPにて狭窄の存在診断はある程度可能であるが、基本的にはERCPや経皮経肝胆管造影などによる直接胆管造影が必要である。

b. 自己免疫性膵炎を合併する症例の多くは下部胆管の狭窄 (stricture of lower common bile duct) を伴うが、胆管壁の肥厚と、膵の炎症と浮腫による影響の両方を加味して評価する必要がある。本症では、比較的長い狭窄とその上流の単純拡張 (dilation after confluent stricture) が特徴的であり、原発性硬化性胆管炎に特徴的な長さ 1-2mm の短い帯状狭窄 (band-like stricture)、狭窄と拡張を交互に繰り返す数珠状所見 (beaded appearance)、剪定したように肝内胆管分枝が減少している剪定状所見 (pruned-tree appearance)、憩室様突出 (diverticulum-like outpouching) を認めることは少ない (図1)。

c. 鑑別すべき疾患を念頭におき胆管像は4型に分類される (図2)。

Type 1は下部胆管のみに狭窄をきたし、膵癌や慢性膵炎による締め付けまたは下部胆管癌との鑑別を要する。管腔内超音波検査 (Intraductal ultrasonography, IDUS)、EUS-FNA、細胞診、胆管生検などにより鑑別診断を行う必要がある。

Type 2は下部胆管のみならず、肝内胆管に狭窄が多発し、原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する。Type 2はさらに上流胆管の単純拡張を伴う a と、肝内末梢胆管への強い炎症細胞浸潤により拡張を伴わない b に分類される。

Type 3は下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたし、Type 4では肝門部胆管のみに狭窄が認められ、いずれも胆管癌との鑑別を要する。超音波内視鏡検査 (Endoscopic ultrasonography, EUS)、IDUS、細胞診、胆管生検などにより鑑別を行う。

なお、少数ながら上記4つの型に分類されない胆管像を呈する症例も存在し、今後検討していく必要がある。

#### (2)胆管壁肥厚像

腹部超音波検査 (US)、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査、EUS、IDUSにて胆管狭窄部に全周性の壁肥厚所見を認め、内膜面、外膜面は平滑で内部は均一である。また、明らかな狭窄部以外の胆管壁、時には胆嚢壁にも広範に同様の肥厚所見を認めるのが特徴的である。

### 2) 血液検査

高 IgG4 血症とは 135mg/dl 以上が一つの基準である (測定方法：ネフェロメトリー法)。IgG4 高値は、アトピー性皮膚炎、天疱瘡、喘息など他疾患にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。特に胆管癌、膵癌などの他の膵胆道の悪性疾患でも高値を呈する場合がありますため注意を要する。

### 3) 胆管外病変

本症は自己免疫性膵炎を高率に合併するが、単独で発症する症例の診断は難しい。時に、左右対称性の硬化性涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症など全身に IgG4 関連疾患を合併することがあり、診断の参考となる。硬化性涙腺・唾液腺炎は原則的には左右対称性とするが、病理組織学的に IgG4

関連涙腺・唾液腺炎と診断されている場合は、片側性的のものも含む。原発性硬化性胆管炎のように炎症性腸疾患を合併することはまれである。

#### 4) 胆管の病理組織学的所見

胆管壁結合織に炎症の主座があり、上皮は正常であることが多い。しかし、本症に二次的な炎症を合併して、軽度の上皮障害や上皮を中心とする軽度の好中球浸潤を伴うこともある。炎症が上皮を主体とするものである場合には、原発性硬化性胆管炎との慎重な鑑別を要する。

一般的に、細胞診は胆管癌との鑑別に用いられる。経乳頭的胆管生検も胆管癌を除外するために施行されるが、通常 IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な花筵状線維化や閉塞性静脈炎などの病理像を得ることは難しい。また、肝内の胆管に狭窄を認める症例では肝生検が診断に有効なことがある。

#### 5) 除外すべき二次的硬化性胆管炎

以下の原因などによる二次的硬化性胆管炎を除外する。

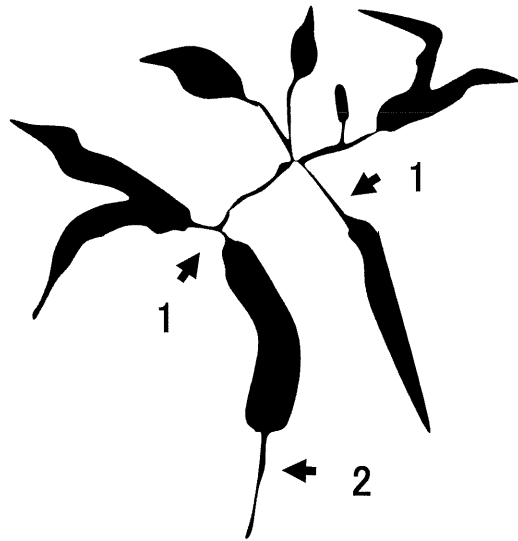
- |          |             |                |
|----------|-------------|----------------|
| ・総胆管結石   | ・胆管癌        | ・外傷            |
| ・胆道系手術   | ・先天性胆道系異常   | ・腐食性胆管炎        |
| ・虚血性胆管狭窄 | ・AIDS 関連胆管炎 | ・動注化学療法による胆管障害 |

#### 6) オプション：ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液検査は評価の対象としない。胆管病変を含め、膵、涙腺、唾液腺、後腹膜などの胆管外病変でも組織診が難しいことがあるが、できる限り病理組織を採取するよう努力し、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。

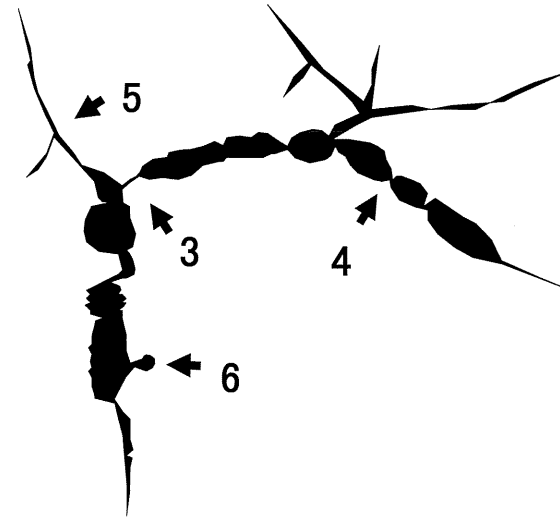
ステロイド治療を行うときは、必ずその反応性を確認することが必要である。ステロイド治療の経過から腫瘍性病変が否定できない場合、膵胆道悪性腫瘍を念頭においた再評価を行う必要がある。また、一部の悪性腫瘍性病変でもステロイド投与により改善することがあるので注意を要する。

### IgG4関連硬化性胆管炎



- 1. 比較的長い狭窄とその上流の単純拡張  
(dilation after confluent stricture)
- 2. 下部胆管の狭窄  
(stricture of lower common bile duct)

### 原発性硬化性胆管炎



- 3. 带状狭窄 (band-like stricture)
- 4. 数珠状所見 (beaded appearance)
- 5. 剪定状所見 (pruned-tree appearance)
- 6. 憩室様突出 (diverticulum-like outpouching)

図1 胆管像によるIgG4関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の比較

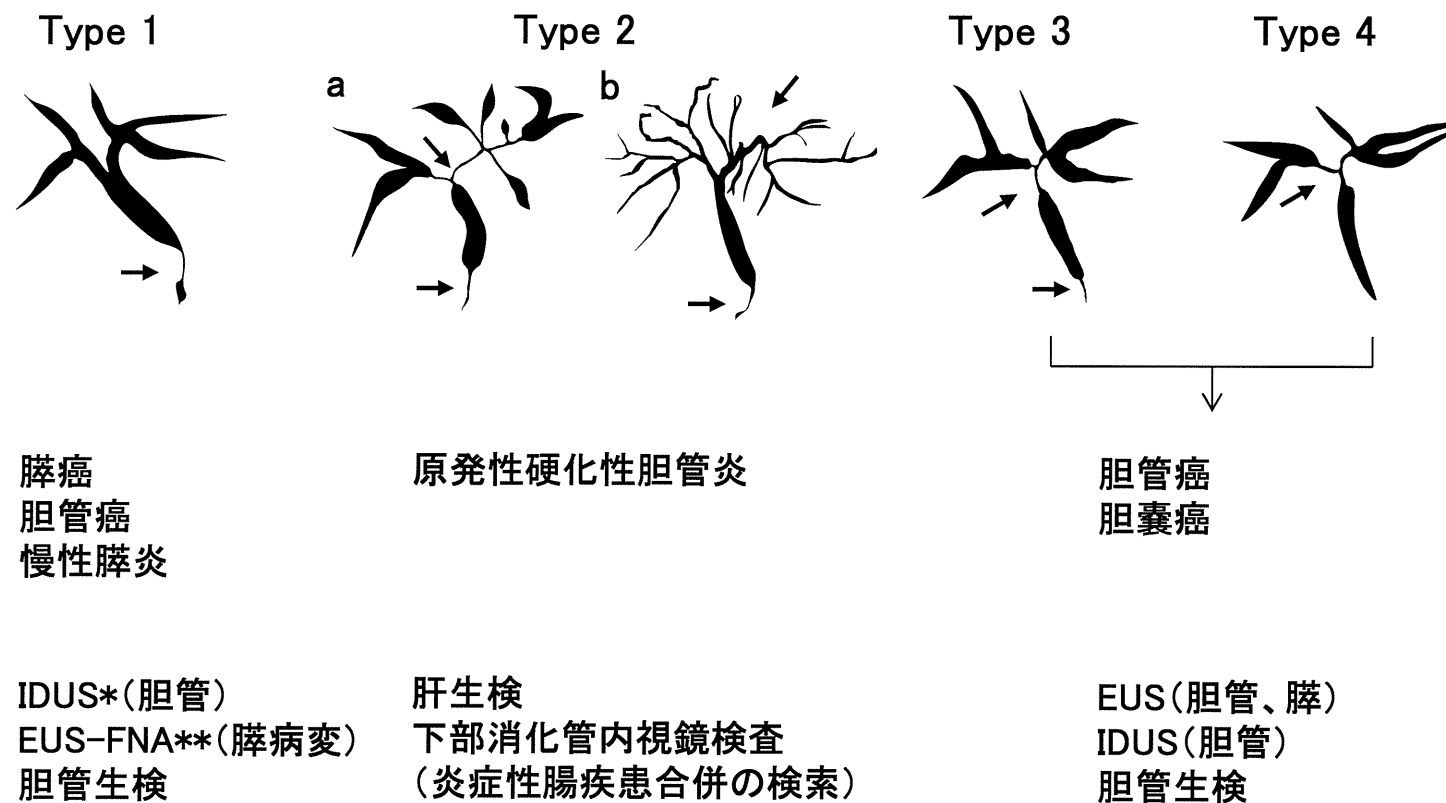


図2 IgG4関連硬化性胆管炎の胆管像の分類

\*IDUS: Intraductal ultrasonography  
\*\*EUS-FNA: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration