

# 講演会議事録

## 「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。

## 【議事録】

IgG4-RD 包括診断基準 2011 について

Probable と possible 例をどうするか？

個々の臓器別診断基準に照らし合わせ再検すると

→ほとんどが診断可能となる。

AIP は IgG4 包括診断基準では診断できない。

包括診断基準は、概念を示すことが目標でもある。

除外診断をする。

一般医でも診断可能である。

Q：否定例を臓器別診断基準で診断するのはどうか？感度をもっと上げるべきである。

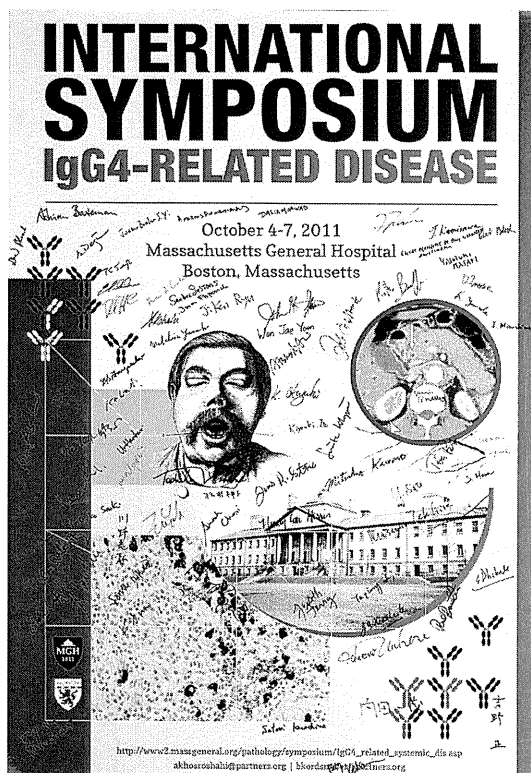
A：現状の IgG4 だけでは無理。将来の新たな共通疾患マーカーに期待している。

## 「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。



### 【議事録】

IgG4-RD のあゆみ。今回の包括基準 2011 までの歴史。2011/10 のボストンでのシンポジウムまで。ポスター演題 48%が日本。各領域に渡る。治療について日本は、ステロイド主流。欧米では、免疫調節薬やリツキサンの pathologic Criteria→Modern Pathology に刊行予定。

《命名法》AIP の名前は残った。

ミクリッツ、キュトナー、リーデル甲状腺炎、etc, の名前は消えた。

IgG4 陽性/IgG 陽性形質細胞比 >40% となっているが、臓器によってリンパ浸潤はまちまち。動脈では>50%

ボストンでは IgG4-RD の名が承認された。

病理診断については異論もあったがコンセンサスの方向性は得られた。

Q：次回のシンポジウムの準備をすべきである。

A：その通りです。

## 「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。

### 【議事録】

IgG4 ↑ FOXP3 ↑ の部分で k-ras 変異が発現している。

高度の炎症の持続が変異につながる？

Q：LK4 例、k-ras 変異なし。AIP 合併 LK の肺の部分の形質細胞あったか？

A：なし。すこしはあっても典型的でない。

Q：発癌初期で IgG4 ↑ はないか？

A：経験あり。

Q：aging による k-ras の変異は？

A：胃癌のそしきではなし。

## 「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(IDCPC)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(AIP26 例 膵癌 153 例)。AIP26 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 AIP26 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。

### 【議事録】

FNA の感度 94.8% 特異度 100%、正確率 95.6% 組織は十分採取できた。

Q:組織は十分採れた印象。どこから採取する？

A:頭部から。体尾部から摂る事もあり。

Q:UC 合併例では type I AIP か？

A: その通り。

Q: CD38, CD138 の間違いはないか。2重3重染色は、して欲しい。

A: CD38。 そうしたい。

Q: k-ras 変異は確認したか？

A: していない。

Q: 閉塞性静脈炎は IgG4-RD 以外でもあるのか。

A: あるのか詳しくわからない。



## 「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>high</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。

### 【議事録】

IgG4 抗体は naïve B 細胞にとり込まれる。T 細胞で APC にもとり込まれる。それらが核内に移行する。

Q: IgG1、G2、G3 は endocytosis しないのか。病態での意味は？

A: する。役割は不明。

## 「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。

### 【議事録】

IgG4 cut off 値 118 で 135 より低かった。しかし、135 は妥当。胆管の組織採取は難しいのでステロイド反応性をオプションとした。

Q: 診断基準について。診断項目の組み合わせは他にないか？ A: 課題にしたい。

## アナウンス

梅原：今後 3-4 年の研究発展に努める事が重要。

岡崎：研究継続のためどうすべきか。基礎の研究班が必要。

1つにまとめる→千葉教授に委任。申請して頂いた。厚労省から実績を認められていると考えられる。

松田教授による遺伝子研究の展望の説明。コラボの推進

## 「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、これは自己免疫性腎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が向けられていた。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。

### 【議事録】

閉塞性静脈炎は目立たない (他臓器では重要と言うが・・・)

Storiform fibrosis が必要。花むしろ様線維化。病変部に一致して IC の沈着あり。

MN/MGN の合併例が IgG4-RD に認められる。

HSP と IgG4-RKD 合併。現状では間質性腎炎を合併したのを IgG4-RKD とする。

Q:画像と組織の関連は・・・

A:画像所見あれば組織所見あり。

Q:閉塞性腎炎について needle 以外の biopsy は？

A:needle 以外はしていない。

Q:IgG4, IgG1 も出る？

A:C3 沈着あり。IgG1 or IgG 3 の沈着あり。IgG4 だけはレア。

Q:画像と組織の関連は？

A:画像なくても腎はブラインドでさしている。必ずしも画像所見なくともとれている。

Ga シンチに up table はある。

Q:血清 IgG4 高くない画像(-)でも needle するか？

A:少なくとも血清 IgG4 は上がっている。

Q:IgA 上昇は？

A:組織では沈着なし。

## 「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。

### 【議事録】

基本的には尿細管間質性腎炎である。IgG4>135 なら 100%。 造影 CT 重要（多発性斑状/まだら状）

他臓器病変は唾液腺多い。診断アルゴリズムで尿所見あり→IgG $\uparrow$ 、補体、IgE $\uparrow$ →SLE 血管炎除外→IgG4 か

Mayo のコーネル教授も診断基準作成。ANCA 関連血管炎でも IgG4 $\uparrow$ がある。

Q:何故、低補体血症あるか？

A:IgG1, etc. 他の IC もあるので・・・

Q:IgG2 かどうか？

A:IgG2、G3 に特別な傾向はない。

Q:IgG 値と臓器病変は？

A:腎の場合、特に関係はし。

Q:MR ではどうか。エコーでは解らないが。

A:有用性はまだ不明。

Q:尿、沈査所見は。

A:血尿は特になし。沈査で特異的なものなし。

Q:G4 での低補体血症は？

A:G1、G3 の沈着あり。いろいろな Ig の関与を考える。

Q:IgG2 が↑ことがあるが。

A:IgG2.3 については解析量が少ない。

Q:抗 IgG と低補体、IgE ↑と低補体、重症度との関連。

A:腎ではネフローゼでは IgE 測定する。ベースにアレルギーが多いため、IgE 測定。必ずしも Cr、補体との相違はない。

Q:造影 CT の所見あるが、造影 NG の腎機能でも可能な Dx 基準をつくって。

A:腎機能に対して造影 CT の有無決めてくれ。

Q:MR ではどうか？信号強度など、Echo ではどうか？

A:まだわかっていない。

Q:生検困難例では画像所見で Dx する。

A 画像所見(-)はあまりない。Cr ↑→腎生検。Cr→and 画像所見(+)->腎生検これで Dx した。

Q:腎の程度については？

A:たまたま腎生検して見つかったものやその逆もある。数字だけでは Dx しづらい。

Q:マクロの血尿・円柱は？

A:マクロなし。円柱は検討していない。

Q:マクロで出たら陰性所見ととっていいか。

A:糸球体腎炎で否定するとややこしくなる。

## 「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。

### 【議事録】

再燃形式は多様で必ずしも IgG4 は上昇しない。

Q:ステロイド使用例か。

A:そのとおり。

Q:症状か画像の定期的検査か。

A:画像である。

Q:Th 2 サイトカインはどうか。

A:検討課題である。

Q:他臓器での再発は？涙腺の萎縮は？

A:不明である。

Q:ステロイド入れて再燃？

A:はい。

Q:第一にどうやって再燃を見つける？



A: 症状だと見逃しが多い。画像の follow がベター。

Q: 腎は画像か。

A: はい。

Q: アレルギー↑で発見すること多いか。

A: 鼻閉などの症状はみる。そのまま減量するなかで再燃を確認。

Q: 結果的なものをみている。サイトカイン測定は？

A: 季節変動性も含めてサイトカイン測定している。

Q: 再燃の有無で差はあるか？

A: 臨床的なサインは不明。再燃ですが、症状が出ている人→ステロイドかなり減量している。画像で発見。ステロイドは寛解時と同じくらい。

Q: 涙腺唾液腺では？

A: 検討していない。

Q: G4 以外の血清マーカーについて。

A: 低補体が 1/3、免疫複合体→ しかし全てで陽性化する項目なし。

Q: 臨床的寛解での IgG4 ↑ は？

A: かなり多い。

## 「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。

### 【議事録】

IgG4+ → 遺伝子再構成なし。閉塞性静脈炎なし、storiform fibrosisなし。  
涙腺意外の眼窩内軟部組織にも病変（筋肉、強膜 etc.）時に眼内病変あり。

Q: 軟部組織とは？

A: 脂肪組織に瀰漫性に広がる。

Q: br から出るのはなく？

A:上眼瞼などに病巣がある可能性はある。

Q:甲状腺との合併は？

A:Basedow との合併はなし。間違われて Dx した例はあった。

Q:MALT リンパ腫の報告があるが？

A:見た事がない。反応性リンパか形成→lymphoma. 遺伝子再構成はしている。

Q:11:18 転座について

A:G-Banding で見つかることはない。転座の経験は少ない。14:18 では MOLT など。

Q:小葉中心性の炎症の印象。脂肪組織の炎症。最後の眼病理は G4 と診断したい。

A:ありがとう。

Q:涙腺とは。

A:涙腺以外でも出る。

Q:結合組織に出るのが面白い。

A:よくわからない部分が多い。

## 「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 恵嗣<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。

### 【議事録】

男性 60代、アレルギー他臓器合併多い(2臓器以上)

画像 LN腫大、気管支胸肥厚が特徴的。IgG, IgG4高値、肺偽腫瘍、縦隔線維症  
間質性肺炎合併例は現段階では考慮外。腫瘍、結節像を重視。生検の限界。

Q:気管支喘息の症状あり、区別は?

A:病態として気管支喘息あり、吸入ステロイド効き難い。

Q:胸水貯留例の特徴は?

A:なし。

Q:呼吸不全はあるか?

A:頑固な咳 etc. などの症状あり。呼吸不全までは至らない。

Q:asthma(+)についてG4に合併するものとの違いは?