

IgG4 フォースミーティング班会議議事録

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」

2011年2月12日 ホテル金沢
出席者 42名

1. あいさつ

2. 研究組織について

- ・班員紹介 (新たに参加された分担協力研究者)
IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ
信州大学医学部呼吸器内科
久保恵嗣教授 山本 洋先生

松井先生：呼吸器ワーキンググループの進捗状況は全く進んでいない。そこで、上記2名の研究協力者を追加登録し、手伝って頂くこととした。

IgG4 関連糖尿病解析

金沢大学大学院 医薬保健研究域 医学系
循環医科学専攻 臓器機能制御学 (第二内科)
血管代謝・再生研究室 (糖尿病研究室)
八木邦公先生 伊藤直子先生

川野先生：自己免疫膵炎には糖尿病合併する事が多いが、IgG4 関連疾患では膵炎以外でも糖尿病で困ることも多い。DM 解析

3. IgG4 研究班これまでの経緯の説明 (正木 Dr.)

- ・参加登録施設、登録患者数など

3-1. IgG4 前方視診断研究の説明：鑑別診断、病因研究について、→ 100例

3-2. 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→5年で46例

4. IgG4 関連疾患包括診断基準について → 抄録集 P5 参照 正確・簡潔に作成された。

4-1. 診断基準作成ワーキンググループによる検討

北川先生：涙腺、唾液腺病変が2ペア以上とシェーグレン症候群の診断基準ではなっているが、1ペア、片側だけの場合も IgG4 の場合はあると思うが、そこは矛盾していないか？

→ SS 学会で G4RD の基準を優先。

安積先生：涙腺、唾液腺のみに限定されてしまうと眼科的には厳しい。眼窩組織 (病変) も加えて頂けたら。「IgG4: MD/IgG4 関連眼窩疾患」という名称にしてもらえないか。眼窩 psudotumer MD に入れていいのでは？中枢神経に眼を入れないで。

梅原先生：岡崎班と相談の上、前向きに検討し、眼病変を適切な部位に変更する。

井上先生：IgG4 関連血管病変の記載を加えること。

4-2. 包括診断基準の説明と承認 → 承認を得た。

5. 新たな提案

・IgG4 リサーチミーティング

病因解析研究成果（DNA アレイ、プロテオミクス、SNP 解析）の梅原班岡崎班合同カンファ

川先生：信州大学 SNP 解析はすぐには難しい。WG 程度なら集まりやすい。研究発表の場をどうする？基礎研究のみ？

梅原先生：班会議だとスケジュールがタイトなので十分に討議できない。京都とかでやればいいのか？

川先生：発表人数を絞って討議に時間をかけたい。

6. その他

6-1. 外国に対する対応

The First International Conference On IgG4-Related Systemic Disease (IgG4-RSD)
(Massachusetts General Hospital, John H. Stone, Associate Professor of Medicine)
October, 2011

梅原先生：今年の 10 月 4～7 日にアメリカのボストンで First International Conference が開かれる。初日に Dr. Stone より『IgG4-Related Systemic Disease (IgG4-RSD)』と Systemic が入っている病名を先に公表されてしまう。日本は IgG4 related disease で Systemic は入れずにいく。10 月までに日本の診断基準を論文化、publish をさせておく必要がある。

菅井先生：IgG4RD 本の出版予定

6-2. 今後の予定と研究班の将来

梅原先生：2012 年までは継続できそう。だが、その後は合同になりそう。

中村先生：早く英文論文化。

2011 年 8 月 2 日（火）岡崎班班会議

2011 年 8 月 6 日（土）梅原班班会議

2012 年 2 月第 2 か第 3 土曜日に京都メルパルクで岡崎班と梅原班の合同班会議開催予定

7. 報告書の提出のお願い

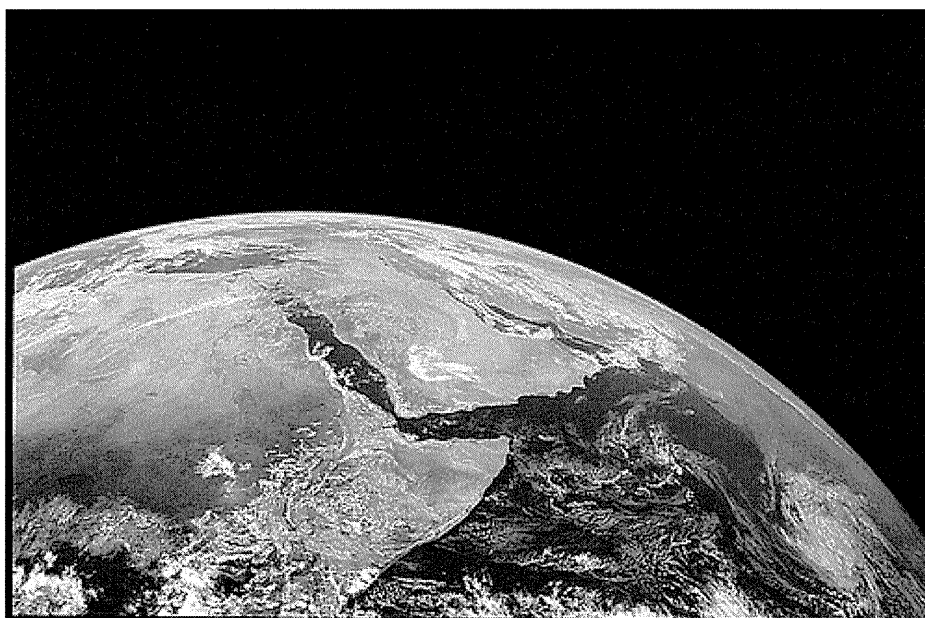
- ・2月18日（金）分担者・協力者研究報告書一式提出期限（厳守）
- ・2月25日（金）分担者収支決算報告書一式提出期限（厳守）

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」

第4回 班会議

IgG4 フォースミーティング
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：2011年2月12日（土） 13：30～17：00

会場：ホテル金沢 2F ダイヤモンド

金沢市堀川新町1番1号 tel:076-223-1111

事務局

〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学1-1

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

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 フォースミーティング プログラム

13 時 30 分 開会の挨拶 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫内科学

13 時 35 分

【セッション1】 IgG4 講演会 (診断基準を巡る動向) (発表10分, 討論5分)

座長: 住田 孝之先生 (筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学)
佐伯 敬子先生 (長岡赤十字病院)

1. 「IgG4 関連疾患包括診断基準について」 梅原 久範 (金沢医科大学血液免疫内科学)
(約20分)
2. 「自己免疫性膵炎診断基準作成並びに改訂の経緯」
川 茂幸先生 (信州大学総合健康安全センター)
3. 「診断基準を巡る動向 IgG4 関連 Mikulicz 病」
山本 元久先生 (札幌医科大学医学部第一内科)
4. 「IgG4 関連腎症」 川野 充弘先生 (金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科)
5. 「診断基準を巡る動向 IgG4 関連呼吸器疾患」 松井 祥子先生 (富山大学保健管理センター)

14 時 55 分 休憩 (20分)

15 時 15 分

【セッション2】 IgG4 病理中央診断会 (60分)

司会: 正木 康史 (金沢医科大学血液免疫内科学)
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)
中村 栄男 先生 (名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学)
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)

16 時 15 分

【セッション3】 IgG4 講演会 (病理と血清のカットオフ値等) (発表10分, 討論5分)

座長: 三森 経世先生 (京都大学大学院医学研究科臨床免疫学)
安積 淳先生 (神戸海星病院)

6. 「PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的解析」
佐藤 康晴先生 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御学病理学)
7. 「IgG4 関連疾患における好酸球・肥満細胞浸潤の意義について」
黒瀬 望先生 (金沢医科大学病態診断医学)
8. 「IgG4+MOLPS の前方視臨床研究の現状報告」 正木 康史 (金沢医科大学血液免疫内科学)

17 時 00 分

【総合討論】 診断基準の承認、国際学会への対応、岡崎班との合同公聴会開催などについて

17 時 30 分 閉会

17 時 30 分 情報交換会

講演抄録集

IgG4 関連疾患包括診断基準について

金沢医科大学血液免疫制御学¹、関西医科大学内科学第三講座²、岡山大学医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学³、名古屋大学大学院医学系研究科病理組織医学⁴、獨協医科大学病理学形態⁵、金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科⁶、長岡赤十字病院内科⁷、富山大学保健管理センター⁸、札幌医科大学医学部第一内科⁹、信州大学総合健康安全センター¹⁰、東京都立駒込病院消化器内科¹¹、東北大学大学院消化器病態学¹²、国立病院機構 京都医療センター¹³、九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座¹⁴、九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 病態制御内科¹⁵、倉敷中央病院病理検査科¹⁶

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

当研究班が解析を進めている IgG4 関連疾患(IgG4-related disease)は、血清 IgG4 高値と組織中への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とした新たな疾患概念である。しかし、その診断を明確にするための診断基準はまだ確立されていない。我々は、この2年間の検討結果を踏まえ、世界で初めての IgG4 関連疾患診断基準に確立を目指した。

IgG4 関連疾患は、単一臓器に留まらず、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、全身諸臓器に発生する。そのため、診断基準の作成には複数領域の専門医集団による検討が必須である。厚生労働省 IgG4 研究班梅原班と岡崎班から同数の専門医を選出し、合同で IgG4 統一診断基準確立のためのワーキンググループ(WG)を立ち上げた。IgG4 診断基準岡崎班私案をもとに、電子メールによる意見と討論アンケート収集を事前に行い、熱心で高度な議論の末、IgG4 診断基準梅原班・岡崎班合同案を全員の了解の上採択した(別紙参照)。この診断基準の特徴は、1) 疾患概念を明確に定義し表現した。2) 一般医にでも診断が容易であるよう3項目の骨子にした。3) 多彩な臨床症状を補足し、多臓器の特徴を理解できる詳細な解説を付けた。4) 診断に留まらず、標準的な治療法に言及したことにある。そして、既に確立している自己免疫性膵炎診断基準と IgG4 ミクリッツ病診断基準、今後確立されていくであろう IgG4 関連腎症診断基準、IgG4 関連呼吸器病変診断基準などの臓器別診断基準と対比する意味で、IgG4 関連疾患包括診断基準と命名した。まさに、2年間のオールジャパンによる解析の成果だと確信する。

自己免疫性膵炎診断基準作成並びに改訂の経緯

信州大学総合健康安全センター

川 茂幸

自己免疫性膵炎の疾患概念は、1991年のKawaguchiらによるLPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis)、1992年のTokiらによるびまん性膵管狭細型膵炎の提唱を経て、1995年にYoshidaらによる11項目の臨床的特徴の提唱により確立された。以後、この「11項目の臨床的特徴に基づく疾患概念」により多くの症例が診断されてきたが、診断基準作成の機運が高まり、2001年に日本膵臓学会でWGが立ち上がり、2002年に「日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年」が提唱された。(1)膵画像所見、(2)血清所見、(3)病理所見より構成され、(1)を含む2項目により診断された。作成の基本コンセプトは①一般医家が利用できる、②膵癌との鑑別を重視する、であった。特に②についてはERCPを必須とし、膵管狭細範囲が全膵管長の1/3以上、という規定を設けた。その後、本疾患概念が消化器専門医の間で広く認識されるようになり、膵管狭細範囲が全膵管長の1/3以下の症例についても診断できるように基準を改めるように、という要望が強くなってきた。また、2001年に本疾患におけるIgG4測定の有用性が報告され、診断基準へ取り入れることについても要望されるようになってきた。この2点を骨子とした診断基準の改訂が行われ、2006年に日本膵臓学会と厚生労働省難治知性膵疾患調査研究班の合同により「自己免疫性膵炎臨床診断基準2006年」が発表された。診断基準の基本構成は最初のものとは変わっていない。

2000年以後、本疾患に対する関心が世界中で高まり、多くの論文が海外からも報告されるようになり、また独自の診断基準が韓国、米国、欧米からも提唱されるようになってきた。本邦の診断基準との大きな違いは、①膵外病変の存在、②ステロイド反応性、を診断項目として取り入れていることである。われわれは、膵癌との鑑別を重視するという基本コンセプトに基づき、特に、ステロイド反応性を取り入れることについては、慎重な態度をとってきた。ただ、韓国と2007年に共同で作成した「Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis」では、ステロイド反応性をoptionとして取り入れている。その他、海外特に欧米では本疾患診断においてERCPがほとんど施行されることはなかった。また、2003年、Notoharaらにより本疾患との鑑別が重要であるIDCP (idiopathic ductcentric chronic pancreatitis)の疾患概念が提唱され、LPSPをtype 1 AIP、IDCPをtype 2 AIPと分類するように提案された。本疾患が国際的に認知されてきたと考えられるが、一方では国際的に同一の病態を認識しているか、という点について疑念が生じてきたのも事実である。これら、海外における本疾患概念に関する種々の提言を検討し、整理し、国際的に通用する診断基準を作成する機運が高まってきた。2010年に本邦、米国、韓国、欧米の主な研究者の間で検討が重ねられ、国際コンセンサス「International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis」

が作成され、現在 publication 予定である。骨子は①自己免疫性膵炎 (AIP) を LPSP と IDCP に分け、それぞれについて診断基準を作成する、②画像所見については、びまん性腫大を呈する症例については CT, MRI で診断できる、③膵外病変を項目に取り入れる、④ステロイド反応性については、難しい問題があるが、悪性疾患の存在を否定し、専門施設にて判定する、などである。しかし、本項目を導入することにより、安易に適応され、本疾患との鑑別において膵癌の手術治療時期を逸してしまうのではないかと、という懸念をぬぐい去ることができないのも、事実である。

国際コンセンサスの提唱を受けて、本邦の診断基準も改訂の必要性が生じてきた。現在、岡崎委員長のもとで 2010 年に WG がたちあがり、改訂作業が進行中である。改訂のコンセプトは、①一般医家が利用できる、②膵胆道系悪性腫瘍との鑑別を重視する、③国際コンセンサスとの整合性をもたせつつも、本邦の実情にあった内容にして実用的なものとする、である。具体的検討事項として、①LPSP のみの診断基準とするか IDCP もとり入れるか、②画像所見として cross sectional imaging (CT, MRI など) を画像所見の項目として、ERCP から独立させるか、③血液所見として、ANA、IgG を削除するか、③組織所見として、core biopsy も取り入れるか、④膵外病変の項目をどのようにするか、④ステロイド反応性を option のままとするか、などがある。

自己免疫性膵炎診断基準については、海外の研究者と緊密な連絡をとって国際コンセンサスを作成し、それと整合性を保つように本邦の診断基準の改訂作業を進めている。本疾患の病態が正確に、国際的にさらに広く認知されるようになるために、自己免疫性膵炎診断基準が貢献できることを望んでいる。

診断基準をめぐる動向 IgG4 関連 Mikulicz 病

札幌医科大学医学部 内科学第一講座

山本元久 高橋裕樹 篠村恭久

Mikulicz 病は、両側性、持続性に涙腺・唾液腺腫脹を呈する原因不明の病態である。従来はシェーグレン症候群の亜型、または同一疾患と認知されていたが、本邦では乾燥症状の有無、自己抗体などの血清学的所見などから両疾患の異同について議論され続けてきた。

今世紀に入り、Mikulicz 病は高 IgG4 血症と涙腺・唾液腺組織中への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴的な所見とすることが判明し、シェーグレン症候群とは明らかに異なる病態であることが認識されるようになった。その後、日本シェーグレン症候群学会（当時、日本シェーグレン症候群研究会）に Mikulicz 病診断基準作成小委員会が設置され、2008 年に IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準が発表された。

◆ IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準（日本シェーグレン症候群学会 2008 年）

1. 涙腺、耳下腺、顎下腺の持続性（3 か月以上）、対称性に 2 ペア以上の腫脹を認める。
2. 血清学的に高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を認める。
3. 涙腺、唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤（強拡大 5 視野で IgG4 陽性/IgG 陽性細胞が 50%以上）を認める。

1 および 2 または 3 を満たすものを IgG4 関連 Mikulicz 病と診断する。

しかしサルコイドーシスやキャッスルマン病、ウエゲナー肉芽腫症、リンパ腫、癌などを除外する必要がある。

現在、臨床の現場ではこの診断基準が使用されているが、Mikulicz 病が IgG4 関連疾患の涙腺・唾液腺病変として位置づけられ、また IgG4 関連疾患全体を包括する診断基準が今年発表されるこの時点で、IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準を再度評価してみたい。

IgG4 関連腎臓病診断基準とアルゴリズム (案) の作成

金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 川野充弘

長岡赤十字病院リウマチ科 佐伯敬子

全身疾患としての「IgG4 関連疾患」は、自己免疫性膵炎(AIP)の膵外病変が、全身の様々な臓器に認められることから提唱された疾患概念である。腎臓においても、2004年のAIP患者に合併した腎病変の報告以来、多くの症例が集積されてきた。その後、AIPを合併しない腎病変や腎臓のみに限局した症例も報告されるようになり、IgG4 関連腎臓病の診断基準の作成が必要となった。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、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、2011年1月の第5回会議でアルゴリズム最終案が示された。また、アルゴリズム案作成の過程で、IgG4 群 13 例、非 IgG4 群 21 例を対象に IgG4 関連間質性腎炎の光学顕微鏡的特徴の検討を行った。その結果、肯定的な所見として腎被膜外に及ぶ病変、好酸球浸潤、境界明瞭な病変、高度の線維化の4項目、否定的な所見として壊死性動脈炎、肉芽腫性病変、好中球浸潤、高度の尿細管炎の4項目が抽出された。

診断基準についても下記の5項目の組み合わせについて検討中である。

【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 γ 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。
 - ① 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。
 - ② 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。

診断基準を巡る動向～IgG4 関連呼吸器疾患

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

IgG4 サードミーティングにおいて、IgG4 関連呼吸器疾患の特徴を探ることを目的に、自験例（富山大学・富山大学症例）を後ろ向きに検討した結果を報告した。

サードミーティングでは呼吸器病変の概要を示せたが、呼吸器疾患は一施設における症例数が少ないことや、施設によって扱う IgG4 関連疾患の臓器病変に偏りがあることも明らかになった。そこで 2010 年夏以降、自己免疫性膵炎の呼吸器病変について経験豊富な信州大学の呼吸器内科に御参加頂き、新たに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（メンバーは上記）。

WG では、サードミーティングでの報告に信州大学の症例を加え、また過去の報告症例なども検討し、岡崎班・梅原班合同の IgG4 関連疾患包括診断基準案における、呼吸器病変の解説を作成した。また可能な限り IgG4 関連呼吸器病変症例を集積した上で、その臨床・画像・病理組織的な特徴を解析する必要があることから、多施設共同後方視的調査を企画し、富山大学倫理審査委員会の承認を得た。

研究計画: 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（臨認 22-57 号）

（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>

今後は、上記の研究に班内の多くの施設のご協力をお願いしたい。

また呼吸器専門分野からの協力を頂き、臓器別診断基準作成への気運を高めていくために、呼吸器分野における研究班「厚生労働科学学研究省難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班（研究代表者 杉山幸比古 自治医科大学教授）」と、情報交換を行っていくことが予定されている。

PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的解析

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）

獨協医科大学病理学*

佐藤康晴 小島 勝* 吉野 正

胚中心進展性異形成 (priogressive transformation of germinal centers, PTGC) は、拡大したマントル帯が胚中心内に入り込み、その構造を置換してゆく像を特徴とし、原因不明の反応性病変と考えられている。我々は 2009 年に PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症を世界に先駆けて報告したが (Mod Pathol. 2009; 22: 589-599)、現在までまとまった症例での報告はなく、臨床病理学的特徴について未だ明らかとなっていない。

今回、我々は PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症 36 症例を対象として解析を行ったので、その臨床病理学的特徴について報告する。

IgG4 関連疾患における好酸球・肥満細胞浸潤の意義について

金沢医科大学臨床病理学

黒瀬 望 湊 宏 野島孝之

【緒言】 IgG4 関連疾患は、血中の 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硬化性疾患で、種々の臓器が異時多発性に障害される。前回のミーティング（2010 年 8 月）で、IgG4 関連疾患は同一臓器、同一切片中でも、部位により、線維性硬化域 [IgG4-f(+)] と非線維性硬化域 [IgG4-f(-)] があることを示した。また、IgG4-f(-) では IgG4-f(+) に比し、高倍率視野における IgG4 陽性形質細胞数が多く、IgG4/IgG 陽性形質細胞比も高くなることを示した。更に、制御性 T 細胞 (Tregs) の特異的マーカーである FOXP3 陽性リンパ球数も、IgG4-f(-) では多く観察された。今回、我々は IgG4-f(-) と IgG4-f(+) における好酸球数、肥満細胞数を計測し、線維性硬化と IgG4/IgG 陽性形質細胞比との関連性について検討した。

【材料および方法】 IgG4 関連疾患と診断した 19 例（(リンパ節;3、膝;3、胆管;1、肺;1、唾液腺;11) を用いた。各組織切片上から IgG4-f(-) と IgG4-f(+) を各々 5 か所選択し、HE 標本とトルイジンブルー染色 (pH7.0) を用いて、高倍率 5 視野における好酸球数と肥満細胞数を計測した。

【結果および結語】 IgG4-f(+) では IgG4-f(-) と比し、好酸球数、肥満細胞数が多く認められた。また、IgG4-f(+) における IgG4/IgG 陽性形質細胞比が低くなるにつれ、好酸球数、肥満細胞数は少なくなる傾向があった。これらの結果は、好酸球と肥満細胞は IgG4 関連疾患の線維性硬化に関与している可能性を示唆し、IgG4 関連疾患の病勢を考慮する上で有用な指標となりうると思われる。

IgG4⁺MOLPSの前方視臨床研究の現状報告

金沢医大血液免疫内科

正木康史 梅原久範

目的：下記の目的のために、2つの前方視的臨床研究を進めている。

(1) IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の診断基準および治療ガイドラインを確立する。

(2) IgG4⁺MOLPS の診断および治療効果の指標に有用な血清学的、遺伝子学的、組織学的マーカーを探索する。

前方視臨床研究：

1、診断基準確立のための研究： UMIN :R000002823

「IgG4⁺MOLPS (IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman病その他の多クローン性高γグロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究」：2年間で、目標100例以上

2、治療指針確立のための研究： UMIN :R000002820

「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治療研究」：5年間で、目標46例

倫理委員会承認および症例登録状況：

2011年1月14日現在、23施設（金沢医科大学、長岡赤十字病院、倉敷成人病センター、信州大学、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、関西医科大学、諫早総合病院、群馬大学、長崎大学、都立駒込病院、筑波大学、京都大学、神戸海星病院、愛媛大学、金沢大学、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、以上承認順）で既に倫理委員会承認を得ている。そのうち診断研究／治療研究両方に承認ありは16施設、診断研究のみの施設は7施設である。

2011年1月14日現在、診断研究78例、治療研究12例の症例が登録された。

まとめ：

各施設の担当の諸先生の御尽力により徐々に倫理委員会承認施設数も、登録症例も着実に増えてきた。本邦発のIgG4関連疾患に対する、より質の高いエビデンスを確立するために前方視臨床研究が必須であり、今後も積極的な症例登録をお願いしたい。

フォースミーティング講演会議事録

1. IgG4 関連疾患包括診断基準について

【議事録】

井上先生：付加項目があるが血管病変は8にはいつているのか。

梅原先生：後腹膜線維症に入っていると今のところは考えて下さい。今後、診断基準に入っていく事は有り得る。

住田先生：診断基準は包括的になっているが、各臓器の診断基準もあり、double criteriaになってしまうが？

梅原先生：IgG4-related disease は仕方がない部分もある。

吉野先生：各診断基準と矛盾するところが有れば問題だが、そうならないように今回の基準も作られている。IgG4 が高値でもそれだけで IgG4-related disease にならないということを説明した今回の基準は意義が有る。

住田先生：AID の診断基準を使って AID と診断されたのであれば、IgG4-related disease と言わなくても AID でいいのではないか。

川野先生：腎の基準を作った側から言わせてもらうと、腎症の基準を使って腎症と診断されたのであれば IgG4 関連腎症と言えるが、IgG4 関連疾患の中の IgG4 関連腎症でいいのでは？

2. 自己免疫性膵炎診断基準作成並びに改訂の経緯

【議事録】

住田先生：2010 年に改訂された AIP 診断基準は診断基準に自己抗体が省かれたのに、自己免疫性という名は残してあるのか？

川先生：AIP の機序が自己免疫性かどうかは、だいぶ以前から議論があるが命名した先生に敬意を払って名は残してある。

正木先生：海外のデータでは AIP type1, type2 を一緒にして解析しているが、それでいいのか？

川先生：良くない。PBP に関しても日本で追視したが結果に解離があった。(日本では PBP 陽性率 60%程度)

菅井先生：自己免疫性膵炎のみの場合は IgG4 関連疾患という全身疾患とみてよいか？

川先生：同一疾患と考えて良いと思うが確信はない。

住田先生：AIP 単一の症例は全身疾患の一表現型とも考えられるが、他の原因、他の機序で発症している可能性も考えられる。それに関しても検討が必要ではないか。

川先生：その可能性もあると思うので、今後蓄積された症例を通して検討していく。

3. 診断基準をめぐる動向 IgG4 関連 Mikulicz 病

【議事録】

IgG4 とミクリッツ病の診断基準は、SS-A が入っている、はいつていないの違いがあるが、その整合性はどうか。

4. IgG4 関連腎臓病診断基準とアルゴリズム（案）の作成

【議事録】

正木先生：IgG4RD で腎病変のみの症例はあるか。

川野先生：報告では2例。

菅井先生：高 γ グロブリン血症とするのは違和感がある。

川野先生：高 IgG 血症とした方が良いと思う。

吉野先生：IgG4RD ではなくて、IgG4 高値であった症例はあるか。

川野先生：報告では Churg-Strauss 症候群 3 例が IgG4 135mg/dl 以上であったとされている。

佐伯先生：腎は腫脹がなくても機能低下があって生検すると IgG4 病変と認めることができ、腎は組織的に検討しやすい臓器だ。

5. 診断基準を巡る動向～IgG4 関連呼吸器疾患

【議事録】

佐伯先生：肺の場合は VATS をしないと組織診断ができないが。

住田先生：肺だけ個々の診断基準が必要か。包括診断基準だけで良いのでは？

松井先生：呼吸器内科医等が実際に診断する時は、診断のきっかけとなる基準、診断基準とまでいかなくても手引きが必要と思われる。

6. PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的解析

【議事録】

中村先生：従来 PTGC と診断されたものは、すべて IgG4-related disease で良いのか。

佐藤先生：顎下リンパ節は全例が G4。

7. IgG4 関連疾患における好酸球・肥満細胞浸潤の意義について

【議事録】

吉野先生：IgE と IgG4 との関連は？

黒瀬先生：ある時期は TGF- β による線維化、ある時期は IL4 によるアレルギー反応に傾いているのではないかと考えている。

梅原先生：統計学的検討は正常コントロールも含めてした方が良いのではないか。アレルギー反応と抗アレルギーのせめぎ合いと言ったが、同一の病変に様々な段階の病理像があると考えた方が良いのではないか。

：病変は唾液腺のみか。

黒瀬先生：様々な病変で検討した。

8. IgG4⁺MOLPSの前方視臨床研究の現状報告

【議事録】

：IgG4/IgG>80%が基準に入らなかったのは、>5%で出来ると腭癌の場合は含まれる症例もあった。花むしろ様という言葉は病理の先生なら誰でも解るような一般的な所見か。

正木先生：殆どの病理医なら解るはず。

【総合討論議事録】

筑波大の住田教授からは、「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「各疾患臓器別の診断基準」の存在が、double criteria にならないかとのご指摘をいただきました。これまでの IgG4 研究における取り組みと討論の中で、①IgG4 関連疾患は明らかに一つの疾患 entity を形成するが、病変は多臓器に出現しうる。②臓器により、臨床症状も病理所見の詳細が異なる。③同時に複数臓器に出現する場合もあるが、単一臓器の場合もある。④広く IgG4 関連疾患を周知し、一般医でも利用できる診断基準が必要である一方、各臓器の専門家による臓器特異的な詳細な診断基準も必要である、ことを確認してきました。IgG4 関連疾患という新しい疾患概念を定義し診断して行く上で、どうしても両者が必要なこととは思っていますが、double criteria にならないために、各々が整合性と相補性を持つように進めて行くことが重要と思います。

札幌医大の山本先生からは、シェーグレン症候群の診断基準を満たす重複症例の報告がございました。IgG4 関連疾患の側からは、できる限り癌や既存の疾患と誤診しないように除外項目を設けていますが、既存疾患の基準には IgG4 関連疾患が除外項目に入っていません。新たな疾患概念であるので当然のことですが、将来、IgG4 関連疾患が認知されていくにつれ、既存疾患の概念や診断基準にも取り入れられていくものと思います。少なくとも、シェーグレン症候群の診断基準に関しては、除外項目の一つに加えられるように努めます。

京都大学の三森教授からは、この診断基準を発表するにあたり、感度と特異度の検証の重要性を指摘して頂きました。論文投稿の時点でも診断基準の根拠が必要だと思いません。現時点では、これまで報告されてきた自己免疫性膵炎班の報告、IgG4+MOLPS の報告、札幌医大の山本先生の報告、そして、現在解析中の研究班の症例、金沢大学川野先生の症例、など、複数グループの症例をこの診断基準に当てはめた結果を表にしてみたいと思っていますので、ご協力をお願い致します。

最後に、「IgG4 関連疾患包括診断基準」の世界に向けての発表と今後の対応についてです。

2011年10月4日～7日にかけて、ボストンで Dr. John Stone 主催の The First International Conference On IgG4-Related Systemic Disease (IgG4-RSD) が開催されます。日本からも、神澤先生、山本先生、正木先生、吉野先生が招待講演されることになっています。これまで我々が All Japan として取り組んできました成果を正当な形で認められるように、是非、IgG4 関連疾患の病名、包括診断基準の妥当性、優位性を強く印象付けて頂けることを願って止みません。

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)
中村 栄男 先生 (名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学)
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、筑波大学 | 坪井 洋人 先生 |
| 2、長崎大学 | 折口 智樹 先生 |
| 3、神戸海星病院 | 安積 淳 先生 |
| 4、産業医科大学 | 平田信太郎 先生 |
| 5、金沢医科大学 | 齋藤 孝博 先生 |

施設名 筑波大学附属病院 担当医 坪井洋人、住田孝之

年齢：47 歳、 性別：女、 主訴：眼乾燥、口腔内乾燥、両側上眼瞼腫脹

病歴：2000年よりアレルギー性鼻炎。2008年4月より眼乾燥、口腔内乾燥を自覚。2010年5月より両側上眼瞼腫脹、気管支喘息、蕁麻疹が出現。シェーグレン症候群やサルコイドーシスを疑われ、当科紹介入院となった。

身体所見：貧血・黄疸なし、口腔内潰瘍なし、両側上眼瞼腫脹あり、顎下腺・耳下腺腫脹なし、甲状腺腫大なし、体表リンパ節触知せず、心音異常なし、肺音清、腹部異常所見なし、関節の腫脹・圧痛なし、皮疹なし

データ：Hb 12.7 g/dl, WBC 7100 / μ l, (Seg 56.3 %, Lym 24.3 %, Eos 2.9 %), PLT 24.4 万 / μ l, CRP 0.03 mg/dl, BUN 12.0 mg/dl, Cr 0.51 mg/dl, T-bil 0.6 mg/dl, TP 7.2 g/dl, Alb 4.2 g/dl, LDH 173 U/l, AST 17 U/l, ALT 16 U/l, ALP 169 U/l, γ GTP 16 U/l, Amy 50 U/l

IgG 1363 mg/dl, IgA 176 mg/dl, IgM 64 mg/dl, IgE 238 U/ml, IgG4 202 mg/dl, C3 95 mg/dl, C4 27 mg/dl, CH50 49.1 U/ml, IL6 3.1 pg/ μ l, sIL2R 296 U/ml RF 0 U/ml, ANA <20 倍 (pattern), ADNA (RIA) 2.0 IU/ml

抗 SS-A 抗体陰性/抗 SS-B 抗体陰性, 抗 RNP 抗体陰性 (オクタロニー法)

ガムテスト：17.2mm シルマー試験：14mm/19mm

画像所見：頸部 MRI：両側涙腺腫大、頸部リンパ節腫脹を認める。顎下腺・耳下腺腫脹なし

全身造影 CT：両側涙腺腫大、両側頸部リンパ節・両側耳下腺内リンパ節腫大を認める。他に有意なリンパ節腫大なし、肺野異常なし、腎臓・膵臓異常なし、後腹膜線維症なし、子宮筋腫あり、左乳房に6mmの結節あり

腹部 US：子宮筋腫のみ 乳房 US：左乳房内反応性リンパ節 7mm

Ga シンチ：両側涙腺に集積増加

臨床診断：

1：IgG4 関連疾患 (IgG4 高値、両側涙腺腫大、涙腺生検でリンパ球・形質細胞の浸潤を認め、IgG4/IgG=62%、頸部リンパ節・耳下腺内リンパ節・左乳房内リンパ節腫大)

2：アレルギー性鼻炎、気管支喘息、蕁麻疹

問題点/特徴：IgG4 の上昇は軽度であったが、涙腺生検の結果と合わせて診断確定した。リンパ節腫大以外に重要臓器障害の合併なし。前向き研究 (診断、治療) に登録の上、PSL30 mg/日を開始。涙腺腫大は1週間で軽快した。