

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 κ/λ 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 κ/λ 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: 目のみの場合はリツキサンで治療している。

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¹⁾ 金沢医科大学 血液内科学²⁾

金沢医科大学総合医学研究所 生命科学研究領域³⁾ 金沢医科大学 腎臓内科学⁴⁾

高田尊信¹⁾、河南崇典²⁾、岩男悠²⁾、中島章夫²⁾、正木康史²⁾、石垣靖人³⁾、竹上勉³⁾、梅原久範²⁾、友杉直久^{1,4)}

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ます。

: α -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 α 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 α -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°C、両下肺野に fine crackle、その他特記すべき所見なし。

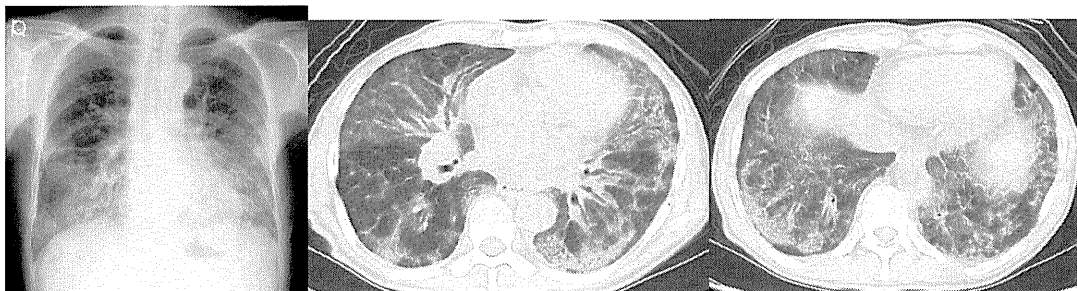
データ: Hb 8.8 g/dl, WBC 5150 / μ l, (Eos 1.8 %), PLT 10.5 / μ l

CRP 7.76mg/dl, BUN 16mg/dl, Cr 1.0mg/dl, T-bil 0.5mg/dl, TP 12.0g/dl, Alb 2.9g/dl, LDH 206U/l, AST 30 U/l, ALT 12U/l, ALP 326U/l, γ GTP 21U/l, Amylase 133U/l, IgG 6690mg/dl, IgA 345mg/dl, IgM 330mg/dl, IgE 853U/ml, IgG1 3820mg/dl, IgG2 2270mg/dl, IgG3 166mg/dl, IgG4 835mg/dl, C3 82.2mg/dl, C4 8.8mg/dl, CH50 30U/ml, sIL2R 1490U/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 464.2 $\times 10^5$ /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: 病変が肺に局限しており、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 / μ l, (Eos 2.3 %), PLT 52.4 / μ 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, γ 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 / μ l,(Eos 6%), PLT 27.6 x 10⁴ / μ 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, γ 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/ μ 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 ほうすいが陽性率は 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. はリウマチと言い切らなかった。

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℃。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 / μ l,(Eos 19.0 %), PLT 24.8 万 / μ 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, γ 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/ μ l, sIL2R 1300 U/ml

RF 陰性, ANA 陰性 倍 (_____ pattern)

その他 β 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 G 4 でいいと思います。

コメント：グラニューローマをつくる 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 / μ l, (Eos 5.5 %), PLT 25.2 万 / μ 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, γ 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/ μ l, sIL2R 1130 U/ml

RF 陰性, ANA 陰性 倍 (_____ pattern)

その他 β 2MG 2.2mg/L, u-NAG 4.1 U/L, u- β 2MG 296 μ 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ず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、腓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 ϕ 1cm、両側リンパ節 ϕ 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

T-bil 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, γ 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/ μ 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、腓頭部)、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。

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：

両肺に著明なび漫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. ポストン 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

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
み

2012年2月18日 ; 37例登録済

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。

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。

