

表4 A I Pの診断に有用な項目

	感度	特異度
100%	Delayed enhancement on CT (100%)	Capsule-like rim(CT) (100%) MPD のスキップした狭窄(ERP, MRCP) (100%) γ -globulin>2g/dL (100%) 硬化性胆管炎(膵外胆管狭窄)の合併(100%) 硬化性唾液腺炎の合併(100%) 後腹膜線維症の合併(100%) EUS-FNA (100%)
~90%	MPD の狭窄長(ERP) \geq 20mm (98%)	IgG4>280mg/dL (98%) IgG>1800mg/dL (97%) 拡張した上流の MPD 最大径(MRCP) < 5mm (95%) IgG4>135mg/dL (94%)
~80%	拡張した上流の MPD 最大径(MRCP)< 5mm (89%) IgG4>135mg/dL (87%) 拡張した上流の MPD 最大径(ERP) < 5mm (82%)	MPD の狭窄長(ERP) \geq 20mm (89%) 拡張した上流の MPD 最大径(ERP) < 5mm (86%) MPD の狭窄長(MRCP) \geq 30mm (85%)

と capsule-like rim はともに AIP に特徴的な所見とされているが、delayed enhancement は感度は高いが、膵癌でもしばしばみられる所見であり、特異度はあまり高くないことが判明した。一方、capsule-like rim は感度は低いの特異度は 100% の所見であり、診断に大変有用な所見であった。画像診断の所見としては膵管像において skip した所見も A I P 診断においては重要な所見であった。また IgG4 関連の膵外合併症の合併や EUS-FNA による膵癌の除外も感度の高い項目であ

った。AIP の診断においては拾い上げ診断としては感度の高い項目が有用であるが、腫瘍を形成する自己免疫性膵炎の症例と膵癌との鑑別には特異度の高い項目を重視すべきであるが、特異度の高い項目は感度が低くなる。しかし特異度の高い項目を組み合わせることによって感度をあげることができる。本研究においても capsule-like rim、膵管像において狭窄が skip した所見、IgG4 値 > 280mg/dL の特異度の高い項目を 3 つ組み合わせるだけで感度は 89% まで上昇して感度の問題は

克服可能と考えられた。

E. 結論

腫瘍を形成する自己免疫性膵炎と膵癌の臨床像を比較検討することにより、両者の鑑別に有用な項目を明らかにした。

特異度の高い項目を組み合わせて両者の鑑別診断は可能と考えられた。

F. 参考文献

1) Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MA, Vege SS. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1097-103.

2) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Kloppel G, Lerch MM, Lohr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L.

International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011;40:352-8.

3) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Joh T.

Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. Gastrointest Endosc 2007;65:99-108.

4) Nishino T, Oyama H, Toki F, Shiratori K. Differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma based on endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. J

Gastroenterol 2010;45:988-96.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

IgG4 関連疾患における再燃・増悪例の臨床像および予測因子の検討

研究協力者 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

研究要旨：経験した IgG4 関連疾患の臨床像について検討した。2011 年 10 月までに経験した IgG4 関連疾患 53 例中十分な経過観察が可能であった 43 例（男性：女性＝27：16、平均 65 歳）を対象とし、再燃・増悪例の臨床像および予測因子の検討を行った。43 例中 PSL 治療群は 33 例であり、うち 14 例が再燃・増悪を認めた。経過観察群は 10 例であり、うち 3 例に再燃・増悪を認めた。再燃・増悪臓器は膵臓 4 例、胆管 6 例、唾液腺 5 例および後腹膜 1 例であった。再燃時の PSL 投与量では、5mg 未満が 13 例と多かった。再燃・増悪の予測因子として、単変量解析では、再燃・増悪群で治療後の血清 IgG4 値が有意に高値 ($p < 0.001$) であり、さらに、診断時の抗核抗体陽性例が有意に高率であった。血清 IgG4 値のカットオフ値は 245mg/dl であり、感度 88.2% および特異度 83.3% であった。治療後の血清 IgG4 値高値の持続は、IgG4 関連疾患において再燃・増悪の予測因子になる可能性があると考えられた。

Key words: IgG4 関連疾患、再燃・増悪、PSL 治療、血清 IgG4 値

A. 研究目的

IgG 関連疾患は、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と考えられている。本疾患は経口プレドニゾロン (PSL) をはじめとするステロイド治療が奏功する一方で、自然軽快する症例も存在する。また、本疾患では、経過中に病変の再燃・増悪する症例も少なくない。

本研究では、自験 IgG4 関連疾患において、再燃・増悪例の臨床像の検討および再燃・増悪の予測因子について臨床的に検討することを目的とした。

B. 研究方法

2011 年 10 月までに経験した IgG4 関連疾患 53 例の中で、十分な経過を観察することが可能であった 43 例 (M:F=27:16, 平均 65 歳) を対象とした。43 例の中で PSL 治療施行群 33 例であり、PSL 治療を行わず、経過観察のみとした経過観察群 10 例であ

る。

IgG4 関連疾患の再燃・増悪は、中枢神経系、唾液腺、肺・縦隔リンパ節腫大、肝臓、胆道および膵臓、後腹膜、腎臓において、画像 (CT, MRI, Ga シンチおよび ERCP)、組織所見、臨床所見のいずれかが新たに出現あるいは増悪した場合を再燃・増悪とした。本研究で用いた、IgG4 関連疾患症例は、2011 年に Umehara, Okazaki ら¹⁾ が提唱した IgG4 関連疾患のなかで possible 以上の症例を対象とした。

PSL 治療は初期投与量 30mg あるいは 40mg より開始し、適宜漸減した。

まず、再燃・増悪した症例の臨床像の詳細な検討を行った。その後、再燃・増悪の予測因子として、年齢、性、黄疸の有無、膵臓痛の有無、診断時の IgG 値、IgG4 値、治療後の IgG4 値、抗核抗体 (ANA) の有無、各病変の有無および病変数について単変量解析および多変量解析を行い検討した。

病変数は、膵、肝胆道、頭頸部、肺・縦隔および腎・後腹膜をそれぞれ 1 病変とし、

最大5病変として取り扱った。

Study design は single center, retrospective study である。

統計処理

各パラメーターについて non paired t-test, Kruskal-Wallis test あるいは chi square test を用いて有意差検定を行い、 $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

倫理面への配慮

なお、本研究は東京女子医科大学の倫理委員会にて承認のもとに施行された。各データは匿名化し、解析した。

C. 研究結果

1. 再燃・増悪症例の臨床像

再燃・増悪した症例は43例中17例であった。PSL治療群では33例中14例に再燃・増悪を認めた。一方経過観察群では10例中3例に再燃・増悪を認めた。再燃・増悪症例の平均年齢は 67.1 ± 8.2 歳、男性13例、女性4例であった。再燃・増悪臓器は膵臓4例(男性4例、女性1例)、胆管6例(男性6例)、唾液腺5例(男性2例、女性3例)および後腹膜1例(男性1例)であった。PSLの初期投与量は40/30/0mgで2/12/3例であった。再燃までの期間は平均 29.3 ± 26.8 か月であった。再燃時のPSL投与量は15/12.5/10/5/2.5/2/0mgで各々1/1/1/1/5/1/7例であり、PSL中止なしは非投与例で多く認められた。再燃時血清IgG4値(mg/dl)は 599 ± 334 であった。再燃・増悪時のPSL投与量(再燃時PSL+Xmg)としXは 21.2 ± 8.2 mgであった(表1)。

年齢(y)	67.1 ± 8.2
性別(M/F)	13/4
再燃臓器	
膵臓	5 (4/1)
胆管	6 (6/0)
唾液腺	5 (2/3)
後腹膜	1 (1/0)
PSL初期投与量(40/30/0mg)	2/12/3
再燃までの期間(M)	29.3 ± 26.8
再燃時IgG4値	599 ± 334
PSL再投与量(再燃時+Xmg)	21.2 ± 8.2

表1 IgG4関連疾患増悪・再燃例の臨床像

2. 再燃・増悪の予測因子の検討(単変量解析)

単変量解析では、治療後の血清IgG4値が、

再燃・増悪あり群およびなし群で各々 598 ± 334 および 178 ± 112 で再燃・増悪あり群で有意($p < 0.001$)に高値であった。また、ANAにおいて、再燃・増悪あり群で、陽性11例陰性6例、再燃・増悪なし群で、陽性7例陰性19例であり、再燃・増悪あり群においてANAが陽性である頻度が有意($p = 0.03$)に高かった。一方、年齢、性別、黄疸の有無、膵臓痛の有無、診断時血清IgG値およびIgG4値、膵病変、胆管病変、涙腺・唾液腺病変、腎臓・後腹膜病変および胸部病変の有無、病変数、PSL治療の有無で、両群に差がなかった。

3. 治療後のIgG4値

治療後の血清IgG4値について、増悪・再燃ありを予測するcut-off値をROC解析にて算出すると、 245mg/dl であり、感度88.2%、特異度83.3%であり、AUC 0.92(95%CI:0.80-0.98)であった(図1)。

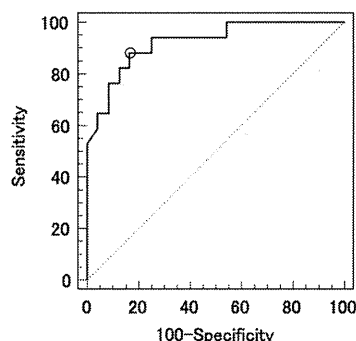


図1 IgG4関連疾患増悪・再燃に対する治療後血清IgG4値のROC曲線

4. 再燃・増悪の予測因子の検討(多変量解析)

多変量解析では、治療後の血清IgG4値 245mg/dl 以上がIgG4関連疾患の再燃・増悪の予測因子Odds比93.9(95%CI:8.49-1010)、 $p = 0.002$ と算出された。

D. 考察

2001年に、Hamanoら2)が自己免疫性膵炎における高IgG4血症について報告し、さらに組織学的にも自己免疫性膵炎が著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う硬化性病変であることが報告された3)。以来、膵臓、胆道、唾液腺・涙腺、後腹膜などさまざま

な臓器に、IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤を伴う硬化性病変の存在が明らかにされ、IgG4 関連疾患が諸臓器に発症することが明らかになった4)-11)。今回は、自験 IgG4 関連疾患 43 例について IgG4 関連疾患における再燃・増悪例の臨床像ならびに予測因子について臨床的に検討し、以下の結果をえた。

第一に再発・増悪例は 43 例中 17 例(40%)であり、再燃・増悪臓器は膵臓、胆管、唾液腺および後腹膜とさまざまであった。第二に、再燃・増悪の予測因子として、単変量解析で治療後の血清 IgG4 値と診断時の ANA 陽性が予測因子としてあげられ、多変量解析では、治療後の血清 IgG4 値 245mg/dl 以上が有意な因子であった。

自己免疫性膵炎(以下 AIP)の再燃について、西森らは 12)以下のように報告している。ステロイド治療開始から 2 年以上経過観察された 96 例の AIP 症例を対象とした。96 例全例に PSL 経口治療がなされ、寛解導入治療後に、維持療法がなされた。再燃は 96 例中 38 例(40%)に認められた。再燃形態は、膵病変のみの再燃 19 例(50%)、膵外病変の再燃 11 例(29%)および両者の再燃 8 例(21%)であった。維持療法による PSL の投与量別に再燃率を検討すると、一定期間の維持療法後にステロイドを中止された群の再燃率が最も高く 53.8% (14/26)であった。PSL の維持投与量が 1.25~2.5mg/日では再燃率が 42.3% (11/26)、PSL 5.0 mg/日では 29% (9/31) および PSL10 mg/日では 25%(1/4)と PSL 維持量が多くなるほど再燃率が低下する傾向が認められた。また、維持療法中止群と PSL 5mg/日以上維持量投与群との間に有意差が認められたと述べている。

また、Kamisawa ら 12)は多施設の後ろ向き研究の結果を報告している。ステロイド治療が施行された 459 例中 377 例に PSL の維持療法が施行された。PSL 維持量は 10mg/日が 27 例 (7%)、7.5 mg/日が 13 例 (3%)、5mg/日が 238 例 (63%)、2.5 mg/日が 78 例 (21%)であり、104 例 (28%)で維持療法が中止された。AIP の再燃は、PSL 維持療法が施行された群では 23% (63/273)であり、PSL 維持療法が施行されなかった群の 34 %

(35/104) に比べて有意に低率であった ($p=0.048$)と述べられている。また、再燃したときの PSL の維持用量は、10 mg/日で 16% ($n=10$)、7.5 mg/日で 11 % ($n=11$)、5mg/日で 46% ($n=29$)、および 2.5 mg/日で 13 % ($n=8$)であったとされる。また、再燃と血清 IgG4 値との関連について、持続的に血清 IgG4 値が高値を示した群における再燃率は 30% (34/115)であり、血清 IgG4 値が正常化した群の 10% (7/69)に比べて有意に高率 ($p=0.003$)であったと述べられている。

今回の我々の検討では、PSL 非投与群および投与後の維持療法中止症例における再燃・増悪が 17 例中 7 例と最も多く、ついで、2.5mg/日の 5 例であり、PSL 維持療法中止あるいは、維持療法における PSL 投与量 5mg 未満での再燃・増悪が多い傾向であった。また、治療後の血清 IgG4 値が持続的に高値、特に 245mg/dl 以上を示した症例で再燃・増悪が有意に高率であった。

IgG4 関連疾患に対する PSL 維持療法の意義や、再発・増悪における血清 IgG4 値の意義については、不明な点が多く、今後さらに症例を蓄積し検討する必要があると考えられた。

E. 結論

IgG4 関連疾患 43 例を臨床的に検討した。43 例中 17 例(40%) に再燃・増悪が認められた。治療後の血清 IgG4 高値例、特に 245mg/dl 以上の症例では、再燃・増悪する症例が有意に高率であった。血清 IgG4 値高値は IgG4 関連疾患における再燃・増悪の有用な予測因子である可能性があり、今後症例を蓄積し更なる検討が必要であると考えられた。

F. 参考文献

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod rheumatol 2012 (published online).
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in

- patients with sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732-738.
3. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403-4
 4. Kamisawa Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis, and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 2006;6:132-7.
 5. Cornell LD, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4 related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32:671-681.
 6. Greyer TJ, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:202-210.
 7. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing cholangitis? *Am J Surg Pathol.* 2004;45:1538-1546.
 8. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1119-27.
 9. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:76-82.
 10. Saeki T, Saito A, Yamazaki H, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:168-173.
 11. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis.
 12. 西森 功、大槻 眞：自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討。厚生労働科学研究費補助金、難治性膵疾患に関する調査研究班、平成 19 年度総括・分担報告書、東京：アークメディア 137-144, 2008
 13. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58:1504-7.
- G. 健康危険情報**
特になし
- H. 研究発表**
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
 1. 西野隆義、土岐文武、白鳥敬子：IgG4 関連疾患の概念と診断 IgG4 関連疾患の診断の現状と臨床病理学的検討。日本消化器病学会雑誌 108 臨増大会 page A520 2011
シンポジウム 18 IgG4 関連疾患の概念と診断 2011 年 10 月 22 日
 2. Nishino T, Toki F, Shiratori K: Differentiation between Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma by Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *IPRF* 2011.
- I. 知的所有権の取得状況**
特になし

ミクリッツ病 / IgG4 関連疾患の病態形成における

サイトカイン・ケモカイン・ケモカインレセプターの関与

研究協力者：中村誠司 九州大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 教授

研究要旨：研究要旨：ミクリッツ病 (MD) は、唾液腺における胚中心 (GC) 形成が高頻度に認められる。最近の研究では、GC 形成には濾胞性 T 細胞 (Tfh) や Th2 などが産生する IL-21 が重要であるとされており、さらに IL-21 が IgG4 産生を誘導するという報告もある。しかし、MD の病態に IL-21 がどのように関与しているかはいまだ不明である。そこで本研究では、MD の口唇腺における IL-21 発現と GC 形成および IgG4 産生との関連について検討を行った。これらの結果より、Th2 が産生する IL-21 が MD の特徴的な病態を形成していることが示された。

共同研究者

梅原久範

所属

金沢医科大学血液免疫制御学

A. 研究目的

ミクリッツ病 (MD) は、病理組織学的に涙腺・唾液腺組織において、その導管・腺房周囲に著明な炎症性細胞浸潤を認め シェーグレン症候群 (SS) の典型像と類似点が多い疾患である。しかし MD では抗 SS-A/B 抗体などの疾患特異的自己抗体がほとんどの症例で陰性であり、ステロイドが著効することなど臨床的に SS と異なる所見が多く、さらには高 IgG4 血症や腺組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められることから、MD は高 IgG4 血症を特徴とした全身性かつ慢性炎症性疾患として、SS と異なった疾患と認識されるようになり、『IgG4 関連疾患』と総称されるようになった (1)。われわれの過去の研究結果では、MD の病態形成には SS と異なり、Th2 および Treg がその病態形成や IgG4 産生に重要であることを明らかにしてきた (2)。また MD の病理組織学的所見として、唾液腺では SS より高頻度に GC を形成するという特徴がある。前述のとおり、GC 形成には Tfh が産生する IL-21 が重要であることが報告されている (3) が、MD では唾液腺に GC を高頻度に形成することから、IL-21 が MD の病態形成に何らかの関与があるのではないかと推察された。

さらに最近の研究では、ヒトやマウスの

B 細胞を IL-4 と IL-21 で共刺激すると、IgG1 産生から MD の特徴である IgG4 産生へとクラススイッチが引き起こされることが報告されている (4)。さらに末梢血単核球を IL-4 と IL-21 で刺激すると、IL-10 の産生が増加するといわれている (5)。過去にわれわれは、MD における IgG1 から IgG4 へのクラススイッチには、Th2 が産生する IL-4 と Treg が産生する IL-10 が重要な役割を担っていることを報告しているが、これまでの報告をあわせて考えると、MD の IgG4 産生は、IL-21 も関与していると推察される。

しかしながら、MD の唾液腺において、病態の根幹である GC 形成および IgG4 産生における IL-21 の関与についての報告はいまだない。そこで本研究では、まず MD の口唇腺 (LSG) において、GC 形成における IL-21 の関与とその産生細胞の同定を行った。次に、MD の病変局所での IL-21 発現が、IgG4 の産生へどのように関与しているか検討を行った。

B. 研究方法

患者本人よりインフォームドコンセントの得られた上で、調査表に必要事項を記入し登録をする。以後 6 ヶ月ごとに経過を事務局に報告する。診断のため採取した生検材料 (唾液腺) を用い、免疫組織化学染色および real-time PCR 法にてサイトカインのプロファイリングを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報を実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

MD 患者 12 症例、SS 患者 14 症例、健常者 14 症例を対象とした。検討した MD 患者は全症例リンパ球浸潤程度が重度であるため、比較対象とした SS も全症例重度の症例を選択した。リアルタイム PCR 法を用いて Tfh 関連分子の mRNA 発現を検討したところ MD の LSG では、健常者ならびに SS と比較して mRNA 発現 (IL-21, Bcl-6) が亢進していた。免疫組織化学染色では、SS と MD において GC 形成部で IL-21 および Tfh 関連分子 (Bcl-6, CXCR5) の強い発現を認めた。一方 MD では、GC の形成がない病変局所においても IL-21 の強い発現を認めたが、Tfh 特異的な分子の発現は認められず、一方で Th2 特異的な分子 (c-Maf) の発現を認めた。患者 12 症例、SS 患者 14 症例、健常者 14 症例を対象とした。検討した MD 患者は全症例リンパ球浸潤程度が重度であるため、比較対象とした SS も全症例重度の症例を選択した。リアルタイム PCR 法を用いて Tfh 関連分子の mRNA 発現を検討したところ MD の LSG では、健常者ならびに SS と比較して mRNA 発現 (IL-21, Bcl-6) が亢進していた。免疫組織化学染色では、SS と MD において GC 形成部で IL-21 および Tfh 関連分子 (Bcl-6, CXCR5) の強い発現を認めた。一方 MD では、GC の形成がない病変局所においても IL-21 の強い発現を認めたが、Tfh 特異的な分子の発現は認められず、一方で Th2 特異的な分子 (c-Maf) の発現を認めた。

D. 考察

本研究で得られた以上の結果より、MD と SS における GC 形成には Tfh が重要であるが、MD と SS での IL-21 の発現パターンは異なっており、MD では GC 形成だけではなく発症や病態形成にも Th2 が産生する IL-21 が重要な役割を果たしていることが

示唆された。

E. 結論

以上より、この研究事業は新しい難治性疾患である『IgG4 関連全身疾患』の病態解明および診断基準の確立にきわめて有意義であり、また共同研究班であるため、消化器内科、腎臓内科、耳鼻科、眼科、病理、そして口腔外科など多分野からのアプローチが可能であり、新知見も期待できる。

F. 参考文献

1. Yamamoto M, et al: Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:432-3.
2. Tanaka A, et al: Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum.* 2011;64:254-63.
3. Yu D, et al: The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment. *Immunity* 2009;31:457-468.
4. Kitayama D., Sakamoto A., 他 : A role for Bcl6 in sequential class switch recombination to IgE in B cells stimulated with IL-4 and IL-21. *Mol. Immunol.* 2008;45: 1337-1345.
5. Wood N, et al: IL-21 effects on human IgE production in response to IL-4 or IL-13. *Cell. Immunol.* 2004;231: 133-145.

G. 健康危険情報 なし

H. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka A, et al: Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum.* 2011;64:254-63.

2. 学会発表

- 1) ○Akihiko Tanaka, Masafumi Moriyama,

Jun-nosuke Hayashida, Takashi Maehara,
Shouichi Shinozaki and Seiji Nakamura.
Involvement of cytokines in the
pathogenesis of Mikulicz's disease.
11th International Symposium on
Sjogren's Syndrome. 2011. 10. 21. Athens,
Greece.

2) ○田中昭彦、森山雅文、林田淳之將、
前原 隆、篠崎昌一、久保慶明、中村誠司.
ミクリツ病 / IgG4 関連疾患の病態形成
におけるサイトカインの関連についての
検討. 第 65 回 NPO 法人 日本口腔科学会
学術集会. 2011. 4. 21. 東京

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
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
分担研究報告書

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

研究分担者 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫内科学 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘍形成あるいは組織浸潤を特徴とする病態で、本邦から発信する新たな疾患概念である。そして、IgG4 関連疾患は全身の諸臓器に発生するという特徴があり、単一の診療科による病態解明および診断基準作成は不可能である。当研究班では、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科、病理など多領域を網羅できる研究班を組織した。さらに、自己免疫性膵炎グループを中心に組織された厚労省 IgG4 研究岡崎班と協力し、正にオールジャパン体制として研究に取り組み、現在までに、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患包括診断基準」を世界に向けて発信してきた。本年 9 月には、日本シェーグレン学会を金沢で主宰し、米国より Stone 博士などを招聘し、世界で初めての IgG4 関連疾患国際シンポジウムも開催し、「日本の IgG4 関連疾患」の評価を国内外にアピールした。また、IgG4 関連疾患は病変が多臓器に及ぶ全身性の疾患ではあるが、各臓器領域により臨床病態や症状が異なり、領域別臓器別の詳細な診断基準あるいは指針が必要となる。当研究班では、腎臓関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連腎症ワーキンググループ」と呼吸器関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ」を新たに立ち上げ、各々、腎臓学会、呼吸器学会と連携し解析を進めている。

共同研究者： 難治性疾患克服研究事業
「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」(組織表参照) および、福島俊洋、河南崇史、坂井知之 (金沢医科大学血液免疫内科学)

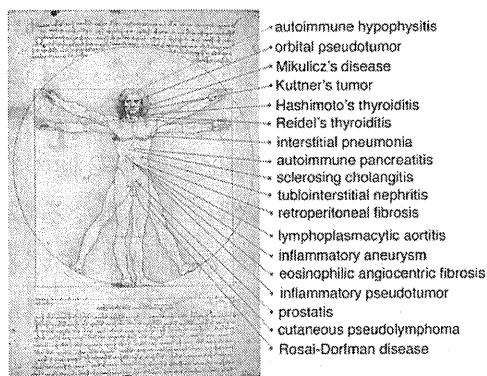
肺炎、間質性腎炎、肥厚性硬膜炎、前立腺炎、リンパ節腫大、縦隔線維症、後腹膜線維症、炎症性大動脈瘤、冠動脈腫瘍性病変および乳腺、肺、肝などの炎症性偽腫瘍など多岐に渡る病態が IgG4 関連であり、多彩な臨床病態を呈する「新たな疾患単位」であり (図 1, Mod Rheumatol. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]), 世界中で注目を浴びている新しい疾患概念である。その疾患概念の確立および診断基準の制定と発症原因の解析を行う。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値を特徴としたリンパ増殖性の疾患で、組織中に著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする。最初に IgG4 の関与が報告された自己免疫性膵炎をはじめとして、ミクリッツ病、硬化性胆管炎、下垂体炎、Riedel 甲状腺炎、間質性

(図 1)

IgG4-Related Disease (IgG4RD)



B. 研究方法

1) 申請手続き：

IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4+MOLPS) の疾患概念の確立および診断基準の制定のために、平成 21 年 2 2 年に続き研究課題を厚生労働省難治性疾患克服研究事業に申請した。

2) 臨床研究組織：

可能な限り多領域の診療科において IgG4 関連疾患の病態を解析するために、昨年引き続き、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科の専門医による臨床病態解析チームを編成した。IgG4 関連疾患の病理診断の確実性を確保するために、リンパ増殖性疾患病理診断のエキスパートによる病理診断チームを編成した。自己免疫性膵炎および硬化性胆管炎における IgG4 関連疾患の詳細な検討を行うために、IgG4 関連疾患研究班岡崎班と合同での検討を行なった。

3) 病因解析研究組織：

IgG4 関連疾患の病因病態解明のために、関連遺伝子検索および関連蛋白解析を行う IgG4 病因解析チームを編成した。IgG4 関連疾患における、IgG4 産生機序の解析、IgG4 の病因的意義を明らかにするために、DNA micro array 解析、蛋白 SELDI-TOF-MS 解析を行なった。

4) 症例登録：

研究班事務局を通じて IgG4 関連疾患患者の疾患登録を行い、臨床病態解析チームによる臨床解析を行った。IgG4 関連疾患の確定診断のためには血清 IgG サブクラス (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) と IL-6 の測定が必須であるが、その費用は当研究班で負担した。検査会社との提携により、検体の収集および保管、データの受授解析を行なった。

5) 病理診断：

検索可能な病理検体に関して、病理診断チームによる以下の検索を行う。

(1) 各組織における免疫組織染色 (CD3, CD4, CD8, CD56, CD20, CD38, IgG, IgG4, IgE など) を行った。

(2) 生組織検体がある場合は Southern blot 解析による Ig および TCR 遺伝子再構成の解析を行った。

(3) 必要に応じ、ホルマリン固定組織における IgH-CDR3 領域および TCR γ 遺伝子の PCR 解析を行った。

(4) オリゴあるいはモノクローナル・バンドを検出した場合は、遺伝子再構成バンドより塩基配列を決定しクロナリティの解析を行なった。

6) IgG4 関連疾患診断基準の制定：

IgG4 関連疾患包括診断基準の制定にあたっては、臨床的特徴、検査結果および病理学的な判断を含めた集約的な解析が必要である。今年度は、IgG4 岡崎班との合同による診断基準作成のためのワーキンググループを組織し、両班合同による「IgG4 関連疾患包括診断基準」を確立した。

一方、IgG4 関連疾患は病変が多臓器に及ぶ全身性の疾患であり、各臓器領域により臨床病態や症状が異なる。そのために、領域別臓器別の詳細な診断基準あるいは指針が必要となる。そこで、腎臓関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連腎症ワーキンググループ」により日本腎臓学会と共同で

「IgG4 関連腎症診断基準」を作成した。同様に、「IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ」と日本呼吸器学会との共同による「IgG4 関連呼吸器病診断基準」を作成中である。

C. 結果およびD. 考察

1) 研究組織の構成：

IgG4 関連は、全身諸臓器に発生しうるため、多角的な取り組みが必要である。リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科など多領域を網羅できる臨床チームを構成した。さらに、病理学の第一人者が診断の精度を上げるために中央病理診断チームを結成した。IgG4 の病因解明のために基礎研究者による病因病態解析チームを結成した。11人の研究分担者に加え、IgG4 関連疾患研究に熱意をもつ研究者55名の研究協力者を加え、総勢52施設66名からなる研究組織が成立した。また、IgG4 研究岡崎班（25施設55名）と共同しオールジャパンIgG4チームとしてIgG4関連疾患の解析を進めた。

2) IgG4 関連疾患の疾患概念の確立：

IgG4 関連疾患は、血清IgG4高値かつ組織浸潤IgG4陽性形質細胞増多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が、自己免疫性膵炎をはじめ、ミクリツ病、硬化性胆管炎、下垂体炎、Riedel 甲状腺炎、間質性肺炎、間質性腎炎、肥厚性硬膜炎、前立腺炎、リンパ節腫大、後腹膜線維症、炎症性大動脈瘤、および乳腺、肺、肝などに発生する炎症性偽腫瘍など、従来、既存の疾患名で診断されていた、実に多岐に渡る病態を含む疾患である。一方で、シェーグレン症候群やウェグナー肉芽腫症などの自己免疫性疾患やキャスルマン病、悪性リンパ腫などの血液疾患との鑑別が重要な疾患である。また、特徴的な組織所見として、IgG4 陽性

形質細胞増多に見られるリンパ増殖症と組織の線維瘢痕化が見られるが、梅原班、岡崎班両者で、その捉え方に相違が見られ、統一的な疾患概念の確立が急務であった。それを受け、専門病理医による各臓器の詳細な検討により、リンパ増殖と線維化という2極の特徴は、罹病期間や発生臓器により異なるが、同一の病因病態が疾患形成に関与しているとの見解を得た。その結果を踏まえ、梅原班岡崎班合同のオールジャパンIgG4チームとして、IgG4 関連疾患の病態解析を行い、その疾患概念を確立した（日本内科学会誌 99: 237-245, 2010、Mod Rheumatol. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]）^{1; 2)}

3) 診断基準の作成：

a) IgG4 関連疾患包括診断基準；

IgG4 関連疾患は、全身諸臓器に発生しうるため、早急にその診断基準の公表と全医療関係者に周知することが急務であった。しかし、臓器特異性あるいは、領域専門性により、全てを網羅し得る診断基準の制定が困難であった。梅原班・岡崎班両班の代表者による診断基準作成ワーキンググループを組織し検討を行った。より広く、IgG4 関連疾患の概念を普及させること、一般臨床医が使用できる簡易な診断基準作成を心がけ、「IgG4 関連疾患包括診断基準」の制定し世界に先駆けて公表した（Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod. Rheum. in press.）³⁾（添付資料1）。

b) 臓器別IgG4 関連疾患診断基準；

多数例のIgG4 関連疾患の診断は、上記の「IgG4 関連疾患包括診断基準」により可能であるが、生検組織が得られない場合、また、その結果が典型例では無い場合には疑診となる。このような症例は、添付資料2に示す如く、「臓器別IgG4 関連疾患診断基準」に当てはめ判定することが重要である。これまで、

「IgG4-ミクリッツ病診断基準」と「IgG4-自己免疫性膵炎診断基準」が存在していたが、新たに、腎臓学会と連携し「IgG4 関連腎症診断基準」が制定され発表された (Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 15(5): 615-626, 2011) ⁴⁾。

E. 結論

- 1) 梅原班 (5 2施設 6 6名) と岡崎班 (2 5施設 5 5名) が一つとなったオールジャパン IgG4 チームを組織し、IgG4 関連疾患の解析にあたった。
- 2) IgG4 関連疾患の概念を論文発表した。
- 3) IgG4 関連疾患包括診断基準を確立し、論文発表した。

F. 参考文献

1. 梅原久範. 日本からの発信: 新たな疾患概念、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease). 日本内科学会誌 99, 237-245, 2010
2. Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., *et al.* A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol Sep. 1 [Epub ahead of print], 2011
3. Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., *et al.* Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod. Rheumatol. *in press*, 2011
4. Kawano, M., Saeki, T., Nakashima, H., *et al.* Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol Sep. 7 [Epub ahead of print], 2011

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H, and team AJI. Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod. Rheum. DOI 10.1007/s10165-011-0571-z, 2012.
- 2) Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Inoue D, Umehara H, Yamagishi M, Yamaguchi Y, Nagata M, Matsumura M, and Kawano M. Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Mod Rheumatol DOI 10.1007/s10165-011-0589-2, 2012.
- 3) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D, and the Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health LaWMJGt. A Novel Clinical Entity, IgG4-Related Disease (IgG4RD)- General Concept and Details-. Mod Rheumatol. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print] PMID: 21881964 [PubMed - as supplied by publisher], 2011.
- 4) Masaki Y, Kurose N, and Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. J Clin Exp Hematop 51, 13-20, 2011.
- 5) Masaki Y, Iwao H, Nakajima A, Miki M,

Sugai S, and Umehara H. IgG4-Related Disease (IgG4+MOLPS) - Diagnostic Criteria and Diagnostic Problems. Current Immunology Reviews 7, 172-177, 2011.

6) Kim F, Yamada K, Inoue D, Nakajima K, Mizushima I, Kakuchi Y, Fujii H, Narumi K, Matsumura M, Umehara H, Yamagishi M, and Kawano M. IgG4-related tubulointerstitial nephritis and hepatic inflammatory pseudotumor without hypocomplementemia. Intern Med 50, 1239-1244, 2011.

7) Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Inoue D, Yamamoto M, Takahashi H, Nomura H, Taguchi T, Umehara H, Makino H, and Saito T. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 15, 615-626, 2011.

8) Kakuchi Y, Yamada K, Suzuki Y, Ito N, Yagi K, Matsumura M, Yamagishi M, Umehara H, Zen Y, Hasegawa M, Takehara K, and Kawano M. IgG4-related Skin Lesions in a Patient with IgG4-related Chronic Sclerosing Dacryoadenitis and Sialoadenitis. Intern Med 50, 1465-1469, 2011.

2. 学会発表

別紙参照

I. 知的所有権の取得状況

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
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
分担研究報告書

自己免疫性膵炎における IgG4 産生と輸送メカニズム

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：自己免疫性膵炎（以下 AIP）における IgG4 産生 B 細胞/形質細胞の病態関与については全く不明である。そこで今回 AIP 患者における末梢血 B 細胞の解析を行った。AIP 患者では対照群と比較して、末梢血 IgG₄ 陽性形質細胞の有意な増加を認め、その形質細胞が産生する IgG₄ は B 細胞内に血清濃度依存的に取り込まれていることを見出した。即ち AIP 患者では膵組織や末梢血中 IgG₄ 陽性形質細胞により産生された IgG₄ が endocytosis により B 細胞内に取り込まれ局所病態形成に関与している可能性が示唆された。

共同研究者

佐伯恵太、金井隆典、中村雄二

所属

慶應義塾大学医学部消化器内科

本研究は当院倫理委員会の承認のもと実施されている (No. 2009-251)

C. 研究結果

PBMC を CD3ε⁻CD19⁺ 分画で gating 後に IgD および CD27 抗原で展開すると形質細胞分画と思われる IgD⁻CD27^{high} 細胞分画は健常人にはほとんど存在しない。一方、AIP 群では健常人群と比較して、IgD⁻CD27^{high} 形質細胞の有意な増加を認め、末梢血レベルでも B 細胞サブセット変化が存在することが示された (Fig. 1A)。さらに形質細胞を他の表面マーカーでも検討するため、同様の gating 後に CD38 抗原および IgD で展開すると、やはり同様に AIP 患者では対照群と比較して IgD⁻CD38^{high} 形質細胞分画が有意に増加していた (Fig. 1B)。

次いでこの形質細胞の IgG サブクラス発現を見るため各種サブクラス特異的な抗体を用いて検討したところ、残念ながら既存の抗体では表面 IgG4 発現はみられなかったが (Fig. 2A)、細胞内イムノグロブリンサブクラスの発現を検討してみると、AIP 群でのみ IgG4^{high} の IgG4 陽性形質細胞と思われる分

A. 研究目的

1 型自己免疫性膵炎（以下 AIP）は IgG4 関連疾患の一表現型として知られ、血清 IgG4 サブクラス抗体の上昇や炎症局所への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることが知られているが、この B 細胞サブセットからみた IgG4 サブクラス抗体および B 細胞、形質細胞の病態関与については全く判っていない。そこで我々は自己免疫性膵炎患者における末梢血中 B 細胞サブセットを解析し、病態におけるこれらの役割を検討した。

B. 研究方法

文面による同意の得られた AIP 患者 7 名、慢性膵炎患者 3 名および健常人 6 名より末梢血 6ml を採取し、Lymphoprep® を用いて比重遠心法により末梢血単核球 (PBMC) を分離、FACS CantoII™ Flow Cytometer で解析した。
(倫理面への配慮)

画が認められた(Fig. 2B)。そして驚くべきことに他の細胞集団にもまた、明らかに健常人に存在しない、血清 IgG4 濃度依存的な IgG4^{low}の細胞集団が存在することが判明した(Fig. 2B&C)。このような弱く染色される細胞集団は他のサブクラス抗体での検討でも同様に認められ、エンドサイトーシスによる細胞外からのイムノグロブリン取り込みを見ている可能性が考えられた。

D. 考察

AIP は局所の形質細胞浸潤を特徴とするが、その根源はやはり B 細胞であり、その病態生理への関与をみるためには B 細胞の AIP における関与を検討することが不可欠であると考えられた。

実際、AIP 患者では B 細胞および形質細胞比率の変化を認め、炎症局所の組織のみならず、末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞の著明な増加を認めた。

そして産生された IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれており、B 細胞の新たな免疫生理学的意義の可能性が示唆されただけでなく、IgG4 関連疾患の病態解明における一つの手がかりとなる可能性が見出された。

E. 結論

AIP 患者では末梢血中にも IgG4 産生形質細胞を認め、産生された IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、それによって局所への IgG4 サブクラス抗体輸送としての役割を担っている可能性が示唆され、病態形成に関与している可能性が示唆された。

F. 参考文献

1) Wei C, et al. A New Population of Cells Lacking Expression of CD27 Represents a Notable Component of the B Cell Memory Compartment in Systemic Lupus Erythematosus *J Immunol.* 2007, 178: 6624–6633.

2) Menno C, et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion *J Exp Med.* 2007, 204:645–655

G. 健康危険情報

該当無し

H. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

佐伯ら、消化器免疫学会 2011 (金沢)

佐伯ら、JDDW2011 シンポジウム 他

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
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
分担研究報告書

視床下部下垂体炎と IgG4 関連疾患に関する研究

研究協力者 島津 章 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：下垂体の炎症性疾患は稀であるが、病変の主座により前葉または下垂体茎～後葉および両者を侵す疾患群に分けられている。IgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体病変を含め、自己免疫性視床下部下垂体炎の自験例を対象に臨床的検討を加えた。症例は 11 例(男/女：7/4)、年齢 26 歳～78 歳。中枢性尿崩症のみ 2 例、下垂体機能低下症のみ 5 例、両者合併 4 例。下垂体茎腫大 11 例、下垂体腫大 10 例。治療前 IgG4 高値：3/6 例。IgG4 関連疾患として、後腹膜(2)、顎下腺(2)、膵(1)、硬膜炎(1)。サルコイドーシス 1 例、トローサ・ハント症候群 1 例の他、基礎疾患は不詳。グルココルチコイド補充量で 4 例に腫大軽減。薬理量で 4 例に腫大軽減したものの 2 例で再燃を繰り返した。下垂体病理組織は 5 例に得られ、3 例で IgG4 陽性細胞の著明な浸潤を認めた。原因がはっきりしない下垂体炎症例のなかに半数近く IgG4 関連漏斗下垂体炎が疑われる例があること、IgG4 関連漏斗下垂体炎単独や IgG4 濃度が高値を示さない場合があり下垂体病理組織による診断にも困難な例があることが明らかにされた。

共同研究者

難波多挙¹⁾、島津智子²⁾、沖 隆³⁾、金本巨哲⁴⁾、臼井 健⁵⁾、田上哲也¹⁾、成瀬光栄⁵⁾
所属

¹⁾国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科、²⁾国立がん研究センター研究所家族性腫瘍分野、³⁾浜松医科大学第二内科、⁴⁾京都大学医学部附属病院内分泌代謝内科、⁵⁾国立病院機構京都医療センター臨床研究センター

A. 研究目的

視床下部下垂体炎¹⁾は、病変の主座により下垂体前葉炎、漏斗下垂体後葉炎、汎下垂体炎に大別され、病因別では、原因が不明の原発性下垂体炎と他疾患に併発する二次性(続発性)下垂体炎に分けられる。病理組織学的には、リンパ球性、肉

芽腫性、黄色腫性、黄色肉芽腫性、壊死性などに分類されるが、新たに IgG4 形質細胞性が登場した。本研究班「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」において包括的臨床診断基準²⁾が策定されたが、臓器病変別の診断基準はまだ数臓器に留まっている。視床下部下垂体における IgG4 関連疾患について、視床下部下垂体炎の自験例からその臨床像と IgG4 関連疾患との関係を検討した。

B. 研究方法

最近の 8 年間で視床下部下垂体病変が疑われた 11 例を対象とした。診療録から、臨床症状と症候、臨床検査および画像検査所見、病理組織所見、治療経過の項目について後ろ向き調査を行った。

(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、個人情報保護を図るとともに、所属施設の倫理規程を遵守した。

C. 研究結果

症例は11例(男/女:7/4)、年齢は26歳から78歳に渡り、平均 58.9 ± 14.0 (SD)歳であった。

表1にIgG4関連漏斗下垂体病変の5例と表2にそれ以外の漏斗下垂体病変の6例を示した。臨床所見として、中枢性尿崩症のみ2例、下垂体機能低下症のみ5例、両者合併4例であった。下垂体のMRI検査(図1, 図2)では、下垂体茎腫大を11例、下垂体腫大を10例に認めた。臨床検査所見では、治療前IgG4値が高値を示した症例は6例中3例であった。

IgG4関連疾患として、後腹膜線維症2例、硬化性顎下腺炎2例、自己免疫性膵炎1例、再発性肥厚性硬膜炎1例を認めた。他の併発疾患では、サルコイドーシスが1例、トローサ・ハント症候群1例、脳梗塞1例、橋本病5例であった。

臨床経過として、副腎皮質機能低下症に対するグルココルチコイド補充量により4例で下垂体および茎の腫大は軽減した。ステロイド薬理量では4例に下垂体茎の腫大は軽減したが、内2例でステロイドの減量に伴い再燃を繰り返した(図3)。尿崩症や下垂体機能低下症の発症が、IgG4関連疾患の発見に先行する例が2例(23年後、10年後)に認められた。下垂体単独病変も1例認められ、5年の経過中他臓器のIgG4関連疾患を認めていない。

下垂体の生検組織は、表1, 表2の症例*に示した5例で得られ、内3例でIgG4陽性細胞の著明な浸潤が認められ、IgG4

関連疾患に伴う漏斗下垂体炎と診断された(図4)。

D. 考察

下垂体の炎症性疾患は稀であるが、いわゆる下垂体炎はその成因に自己免疫学的機序が想定され、漏斗部にも炎症がみられ、自己免疫性視床下部下垂体炎¹⁾と捉えられている。視床下部下垂体炎の疫学調査は、厚労省「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班で行われた²⁾。わが国の1997年1年間の受療患者の推定数は170例であった。二次調査では、前葉障害、後葉障害、前葉+後葉障害はほぼ同数であった。成人下垂体機能低下症に示める下垂体炎の頻度は2.4%に過ぎない。

IgG4関連疾患に合併した下垂体機能障害の報告が相次ぎ、2000年以降の論文や学会発表に基づいて2009年にIgG4関連漏斗下垂体病変を新たな疾患概念として提唱するに至った⁴⁾。その後の報告を追加し、論文発表および自験例の中でIgG4関連疾患と組織学的に確認された例に限定して、その臨床的特徴をまとめて報告した⁵⁾。

視床下部・下垂体近傍の臨床症状では、下垂体周囲組織の障害により、視力視野障害、下垂体前葉機能低下、尿崩症のほか、脳硬膜髄膜炎、海綿静脈洞炎、副鼻腔炎が引き起こされる。下垂体周囲組織を巻き込んだ慢性炎症として肥厚性硬膜炎や海綿静脈洞炎症候群を伴った傍トルコ鞍部非特異的炎症の病態が知られており、IgG4関連漏斗下垂体炎でもトルコ鞍近傍の硬膜炎や副鼻腔病、眼窩病変を伴う例やトローサ・ハント症候群が認められ、局所病変に伴う二次性(続発性)

下垂体炎(表 3)に含まれる。

多巣性線維硬化症に伴う下垂体病変の報告例は、IgG4 関連漏斗下垂体炎と同様に下垂体前葉機能低下または尿崩症+下垂体前葉機能低下の症状で発見され、ステロイド治療により比較的早期に下垂体腫瘍、下垂体茎腫大の縮小と下垂体機能の一部回復がみられるという特徴を有し、全身性 IgG4 関連疾患に伴う二次性(続発性)下垂体炎(表 3)と位置づけられる。一方、今回一部の症例でみられた尿崩症を初発とする例や下垂体機能低下症単独例においては、長期経過で IgG4 関連疾患が発見されるまでは原発性下垂体病変(表 3)として扱わざるを得ない。

Leporati ら⁹⁾は、IgG4 関連下垂体炎の診断基準として、1) 単核球浸潤(リンパ球および形質細胞、IgG4 陽性細胞>10 個以上/HPF)を示す下垂体の病理組織所見、2) トルコ鞍腫瘍および/または下垂体茎腫大を示す MRI 所見、3) 組織学的に証明された下垂体以外の臓器病変、4) 血清 IgG4 高値(>140mg/dl)の血清学的所見、5) 腫瘍や症状のステロイド反応性、をとりあげ、1)単独、2)+3)、2)+4)+5)を満たす場合、IgG4 関連下垂体炎と確定診断することを提唱している。一方、わが国の包括的診断基準²⁾では、ステロイドに関して、① 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、腭、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 初期使用量はプレドニゾロン 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、と解説を加えている。今回の漏斗下垂体炎では、補充量のステロイドで寛解する例もみられるが、ステロイド減量時に再燃し治療に難渋する例があり、ステロイド反応性良好のクライテリアの扱いにはまだ議論の余地がある。

下垂体病変の場合、生検組織は得られにくく、また微小な組織片で全体像の判断に困難を伴うこと、下垂体炎はあくまで除外診断が基本であることに留意する必要がある⁵⁾。ラトケ嚢胞や頭蓋咽頭腫の病変周囲に IgG4 陽性細胞が集簇して浸潤している組織像が得られるが、これらは IgG4 関連漏斗下垂体炎とは考えがたい。リンパ球性下垂体炎では自己免疫性甲状腺疾患(橋本病など)の合併頻度が高いが、IgG4 関連漏斗下垂体炎でも合併がみられる。さらに、GH および ACTH に対する自己抗体の存在も報告されている点は興味深い。

E. 結論

原因がはっきりしない下垂体炎の症例のなかに半数近く IgG4 関連漏斗下垂体炎が疑われる例があること、IgG4 関連漏斗下垂体炎単独や IgG4 濃度が高値を示さない場合があり、下垂体病理組織による診断にも困難な例があることが明らかにされた。

F. 参考文献

- 1) 島津 章. 自己免疫性視床下部下垂体炎. 日本臨牀 内分泌症候群(第 2 版), 日本臨牀社, 大阪, 2006. pp. 37-40.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S,

Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H.. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology*, 2012; 22: 21-30.

3) 島津 章. 中枢神経系病変—漏斗下垂体炎を中心に. 特集「明らかにされた自己免疫性膵炎および周辺疾患」. *肝胆膵*. 2012; 64(1) : 113-121.

4) Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J*. 2009; 56(9): 1033-1041.

5) 島津 章, 島津智子, 難波多挙, 沖 隆. IgG4 関連漏斗下垂体炎: 自己免疫性視床下部下垂体炎との関連について.

「Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2012」, 寺内康夫、石橋 俊、伊藤 裕編集, 中外医学社, 東京, 2012. pp.199-206.

6) Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1971-1980.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Wada Y, Hamamoto Y, Nakamura Y, Honjo S, Kawasaki Y, Ikeda H, Takahashi J, Yuba Y, Shimatsu A, Koshiyama H. Lymphocytic panhypophysitis: its clinical features of Japanese cases. *Japanese Clinical Medicine*, 2011; 2: 15-20.

2) 和田良春, 浜本芳之, 本庶祥子, 河崎祐貴子, 森 可南子, 池田弘毅, 中村嘉夫, 高橋 潤, 弓場吉哲, 島津 章, 越山裕行. 日本人におけるリンパ球性汎下垂体炎の特徴. 第 20 回臨床内分泌代謝 Update Proceeding, 日本内分泌学会雑誌 2011; 87(Suppl.): 18-21.

3) 島津 章. 中枢神経系病変—漏斗下垂体炎を中心に. 特集「明らかにされた自己免疫性膵炎および周辺疾患」. *肝胆膵*. 2012; 64(1) : 113-121.

4) 島津 章, 島津智子, 難波多挙, 沖 隆. IgG4 関連漏斗下垂体炎: 自己免疫性視床下部下垂体炎との関連について.

「Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2012」, 寺内康夫、石橋 俊、伊藤 裕編集, 中外医学社, 東京, 2012. pp.199-206.

2. 学会発表

1) 島津 章: 教育講演 25 「リンパ球性下垂体炎の病態と診断」, 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 神戸市, 2011 年 4 月 21-23 日

2) Shimatsu A, Nanba K, Oki Y, Tagami T, Usui T, Naruse M. Immunoglobulin G4-related infundibulo-hypophysitis: report of 4 cases and review of the literature. *ECE 2011*, Rotterdam, Netherland, April 30-May 4, 2011