

「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¹⁾、岡崎和一²⁾、川茂幸³⁾、神澤輝実⁴⁾、下瀬川徹⁵⁾、中村誠司⁶⁾、島津 章⁷⁾、
伊藤鉄英⁸⁾、能登原憲司⁹⁾、正木康史¹⁾、川野充弘¹⁰⁾、佐伯敬子¹¹⁾、松井祥子¹²⁾、吉野正¹³⁾、
中村栄男¹⁴⁾、小島勝¹⁵⁾、山本元久¹⁶⁾、浜野英明¹⁷⁾

¹金沢医科大学血液免疫内科学、²関西医科大学内科学第三講座、³信州大学総合健康安全センター、
⁴都立駒込病院内科、⁵東北大学消化器病態学分野、⁶九州大学口腔顎顔面病態学講座、
⁷国立京都医療センター臨床研究センター、⁸九州大学病態制御内科学、⁹倉敷中央病院病理検査科、
¹⁰金沢大学リウマチ・膠原病内科、¹¹長岡赤十字病院内科、¹²富山大学保健管理センター、
¹³岡山大学腫瘍制御学病理学、¹⁴名古屋大学病理組織医学、¹⁵獨協医科大学病理学形態、
¹⁶札幌医科大学第1内科、¹⁷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】

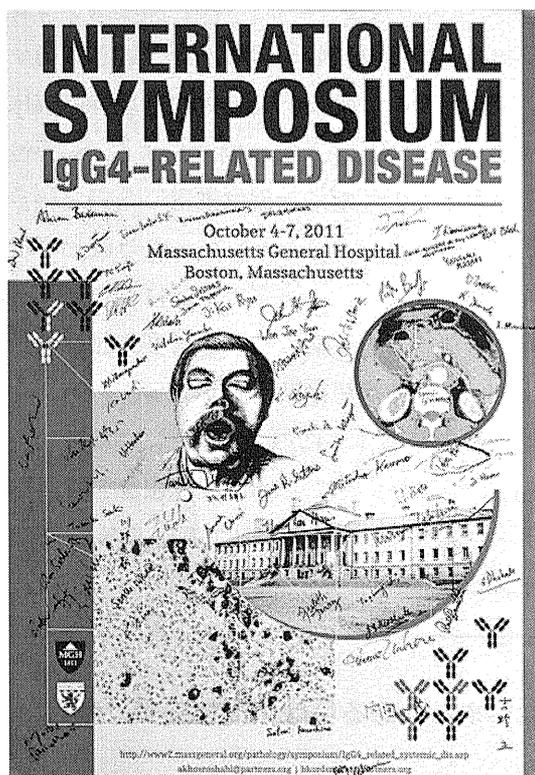
1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。
3. 病理組織学的に以下の 2 つを認める。
 - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
 - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤：
IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上、且つ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。

「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。



「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。

「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 (IDCP) 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 ± 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 ± 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。

「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⁺IgD⁺ 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⁺CD27⁺CD38^{high}IgD⁻ 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⁺CD27⁻IgD⁻ ナイーブ B 細胞や CD14⁺ 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⁺IgD⁺ 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。

「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準について」

¹名古屋市立大学大学院地域医療教育学、²関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科、³信州大学総合健康安全センター、⁴藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科、⁵東京都立駒込病院消化器内科、⁶広島大学病院総合内科総合診療科、⁷東北大学大学院消化器病態学、⁸名古屋大学大学院消化器内科学、⁹名古屋市立大学大学院消化器代謝内科学、¹⁰東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科、¹¹財団法人倉敷中央病院病理検査科、¹²長野市民病院消化器内科、¹³信州大学内科学第二講座、¹⁴東京大学大学院消化器内科学、¹⁵愛知県がんセンター中央病院消化器内科部、¹⁶昭和大学内科学講座消化器内科学部門

大原 弘隆¹、岡崎 和一²、川 茂幸³、乾 和郎⁴、神澤 輝実⁵、田妻 進⁶、
内田 一茂²、菅野 敦⁷、洪 繁⁸、中沢 貴宏⁹、西野 隆義¹⁰、能登原 憲司¹¹、
長谷部 修¹²、浜野 英明¹³、平野 賢二¹⁴、水野 伸匡¹⁵、吉田 仁¹⁶

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ェーマで表し、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。

「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、これは自己免疫性膵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。

「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 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。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。

「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。

「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。

「IgG4 関連呼吸器疾患後方視調査の経過報告」

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

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

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

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、 α -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⁺ 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⁺ 細胞の浸潤に加えて、IgG4⁺/IgG⁺ 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⁺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もお願いしたい。

「IgG4関連疾患の網羅的遺伝子発現解析」

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

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

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 (*KCNA3*) 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	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 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 雅徳		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
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