

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連消化管病変の実態調査

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

研究要旨: IgG4 関連消化管病変が IgG4 関連疾患の一つの entity として認められるかを明らかにするために、病理組織標本の利用可能な IgG4 に関連する消化管病変と思われる症例を集積し、それらの病理組織像および臨床像について検討する。対象は、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、腸間膜等に腫瘤、著しい壁肥厚、狭窄、ポリープ、潰瘍等の病変を呈し、病理組織標本において、多数(少なくとも 10/hpf 以上)の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める例である。病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された症例に関して、収集された臨床情報を解析し、さらに IgG4 関連消化管病変の診断基準を提唱したい。

A. 研究目的

IgG4 関連消化管病変が IgG4 関連疾患の一つの entity として認められるかを明らかにするために、IgG4 に関連する消化管病変と思われる症例を集積し、それらの病理組織像および臨床像について検討する。さらに IgG4 関連消化管病変が存在するのであれば、その診断基準も提唱したい。

B. 研究方法

1) 対象

病理組織標本(手術検体あるいは診断可能な内視鏡的切除材料)の利用可能な IgG4 関連消化管病変と思われる症例で、以下の二項目を満たす。

食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、腸間膜等に腫瘤、著しい壁肥厚、狭窄、ポリープ、潰瘍等の病変を呈する。

病理組織標本において、多数(少なくとも 10/hpf 以上)の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める。(明らかな線維化、閉塞性静脈炎を伴わない例も集積し、IgG4 関連消化管病変と診断できるか否かを検討する。)

他の IgG4 関連疾患の合併の有無は問わない。

2) 調査方法

一次調査:

メールにより、上記の条件に該当する症

例数、手術症例と内視鏡的切除症例の内訳を調査する。

二次調査

該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票(表1)をメールで送り、病理組織スライド切片送付用のフォルダーを郵送する。

臨床調査票は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が調査票に臨床情報を記入し、臨床情報解析施設に返送する。

病理組織スライド切片は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が組織検体解析施設へ送付する。なお、各施設の病理検査室の責任者には、別途、依頼状により病理組織標本の貸与をお願いする。

3) 解析

組織学的検討

組織検体解析施設において、組織スライド(HE, EVG 染色、IgG 染色、IgG4 染色)の検討を行う。代表的なスライドについては組織検体解析施設でバーチャルスライド(デジタル化組織標本)を作成し厳重に保管する。病理組織スライド切片は組織学的評価が終了後、速やかに元の施設に返送する。

臨床的検討

病理組織学的な診断に従い、臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析する。

(倫理面への配慮)

各施設の担当医は連結可能匿名化処理を行なったうえで、調査票に記入し、対応表は各施設の個人情報管理者が厳重に管理する。調査票には個人を特定できる情報は記載せず、プライバシーを保護する。

C. 研究結果

病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された症例に関して、収集された臨床情報を解析する。また、IgG4 関連消化管病変の診断基準を提唱したい。

D. 考察

IgG4 関連疾患は、我が国から発信された新しい疾患概念で、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・肥厚性病変など認める原因不明の疾患である。病変は複数臓器の場合も、単一臓器病変の場合ある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大や肥厚による閉塞、圧迫症状や、細胞浸潤や線維化に伴う臓器機能低下などを起こすことがある。多くの例で血中 IgG4 値が上昇し、ステロイドが奏効する。診断には、各臓器の診断基準や IgG4 関連包括診断基準が用いられている。病変の罹患臓器は、膵臓、胆管、涙腺、唾液腺、肺、腎臓、後腹膜、リンパ節など全身の諸臓器にわたる。しかし、消化管病変に関しては、文献上数件の症例報告があるのみで、現状では IgG4 関連疾患の一つの entity としては認められていない。

IgG4 関連疾患の病理組織像としては、著明なリンパ球と IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化および閉塞性静脈炎が挙げられる。IgG4 陽性形質細胞浸潤に関しては、IgG4 陽性形質細胞数が 10/HPF 以上と IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上が目安とされ、線維化は花筵状線維化(storiform fibrosis)が典型的とされている²⁾。しかし、浸潤する IgG4 陽性形質細胞の数は臓

器により異なり、また涙腺やリンパ節では花筵状線維化や閉塞性静脈炎はみられないことが多い。

自己免疫性膵炎患者では胃や大腸粘膜に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることがあるが、線維化を生じて腫瘤を形成することは通常ない。一方、自己免疫性膵炎患者において多数の IgG4 陽性形質細胞から構成される胃や大腸ポリープの報告が数件なされている。また、多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化により食道や胃に著しい壁肥厚や狭窄を生じた例が IgG4 関連硬化性食道炎や IgG4 関連胃病変として報告されている。しかしこれらの報告は極少数であり、IgG4 関連消化管病変が本当に存在するのかわかっていない。

本研究では、IgG4 関連消化管病変が IgG4 関連疾患の一つの entity として認められるかを明らかにするために、IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班の施設等より IgG4 に関連する消化管病変と思われる症例を集積し、それらの病理組織像および臨床像について検討する。本研究は、既存のデータやサンプルのみを用いる観察研究である。

さらに IgG4 関連消化管病変が存在するのであれば、その診断基準も提唱したい。

E. 結論

IgG4 関連消化管病変の実態調査を実施し、その診断基準を提唱する。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

表 1

*事務局で記載 *症例番号

()

厚生労働省難治性疾患政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班

IgG4 関連消化管病変の実態調査

臨床調査票

施設名：

記載者：

貴施設での通し番号：

出生年：昭和・平成 年

性別：

診断時年齢： 歳

罹患臓器：

臓器形態： ポリープ、 腫瘍、 壁肥厚、 狭窄、 その他()

血液検査 (消化管病変診断時)

赤血球数 : $\times 10^4 / \mu\text{L}$

末梢白血球数 : $/ \mu\text{L}$

好酸球 : %、 ($/ \mu\text{L}$)

血中総蛋白 : g/dL

T-bil : mg/dL

AST : U/L

ALT : U/L

ALP : U/L

Creatinine : mg/dL

BUN : mg/dL

Amylase : mg/dL

p-amylase : mg/dL

IgG : mg/dL

IgG4 : mg/dL

IgE : IU/mL

抗核抗体 : 陽性 (\times 倍) 陰性

リウマチ因子 : 陽性 (\times 倍) 陰性

既往歴

：

症状

腹痛	あり	なし	不明	背部痛	あり	なし	不明
黄疸	あり	なし	不明	体重減少	あり	なし	不明
発熱	あり	なし	不明	下痢	あり	なし	不明
その他	()						

現病歴

：

画像所見 (CT、MRI など)

：

内視鏡所見

：

**合併する他の IgG4 関連疾患 (診断した診断基準およびその疾患の病理組織学的所見に
関しても)**

：

明らかな糖尿病の合併 有り 無し

術前診断と診断に至った経過

：

施行した治療

切除: 外科手術(術式:)
内視鏡的切除(術式:)

その他()

摘出標本肉眼所見(部位、性状、大きさなど)

:

病理組織所見

多数のリンパ球・形質細胞浸潤

線維化

閉塞性静脈炎

浸潤 IgG4 陽性形質細胞数 (個/強拡大)

IgG4/IgG 陽性細胞 (%)

その他の所見(

その後の経過(ステロイド治療、再燃など)

最終診断

:

本例が既に論文にされている症例でしたら、その論文の情報を記載ください。

:

ご協力ありがとうございます

た。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班
班長：千葉 勉
(京都大学医学研究科消化器内科)

本調査全般についての問い合わせ先：
神澤 輝実

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3 - 18 - 22
東京都立駒込病院内科
Tel : 03-3823-2101; Fax: 03-3824-1552
e-mail: kamisawa@cick.jp