

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 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確立に向けた鑑別診断の検討

研究分担者 能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長

研究要旨：IgG4 関連唾液腺炎（IgG4-SA）の組織学的診断基準を作成する上での問題を明らかにすべく，自験例（IgG4-SA 切除例 17 例，唾石症切除例 26 例，口唇腺生検 28 例）の組織学的検討を行った．IgG4-SA の切除検体での特徴は，高度の小葉内炎症とそれを取り巻く小葉間線維化で，花筵状線維化，被膜炎も高頻度に認められた．唾石症は導管およびその周囲の炎症が高度であった．口唇生検での IgG4-SA および Sjogren 症候群の診断はそれぞれ，10 例中 4 例（40%），18 例中 7 例（39%）で可能で，前者の診断には免疫染色が必須であった．IgG4-SA のうち，線維化の強い消退傾向の病変や口唇生検に多い線維化の乏しい病変は，組織像のみでの診断が困難で，免疫染色が重要となる．今後は IgG4 免疫染色の評価基準の確立が必要と思われる．

A．研究目的

IgG4 関連唾液腺炎（IgG4-related sialadenitis; IgG4-SA）の病理診断に際して，本邦では IgG4 関連疾患（IgG4-related disease; IgG4-RD）包括診断基準にある“1）リンパ球・形質細胞の浸潤と線維化，2）IgG4 陽性細胞>10/強拡大（high power field; HPF）かつ IgG4/IgG 陽性細胞比≥40%”や，Mikulicz 病診断基準にある“HPF 5 視野における IgG4/IgG 陽性細胞比≥50%”が用いられる．一方，IgG4-RD の consensus document では，1）リンパ球・形質細胞の浸潤，2）花筵状線維化，3）閉塞性静脈炎といった組織学的特徴に加え，4）IgG4 陽性細胞>100/hpf かつ IgG4/IgG 陽性細胞比>40% に基づく診断が推奨されている．IgG4-RD の組織像は臓器により異なることも知られるが，IgG4-SA の組織学的特徴を考慮した診断基準はいまだ提唱されていない．

そこで，唾液腺の代表的炎症性疾患である IgG4-SA，唾石症，Sjogren 症候群の組織学的特徴を明らかにし，組織像に基づく IgG4-SA の診断基準作成の可能性を模索する目的で，自験例に基づく検討を行った．

B．研究方法

1）症例

当科で経験した IgG4-SA の切除検体 17

例と，2009 年以降に当科で診断を行った唾石症切除検体 26 例，口唇生検 28 例（臨床診断は IgG4-SA 10 例，Sjogren 症候群 18 例）を用いた．

2）検討項目

切除検体については，花筵状線維化，閉塞性静脈炎，被膜炎，小葉内炎症細胞浸潤，リンパ濾胞形成，好中球浸潤，導管の炎症・拡張，炎症に伴う上皮の変化について，有無を検討した．生検検体については，診断能を検討した．

（倫理面への配慮）

この研究は倉敷中央病院病理診断科で，個人情報保護に配慮を払いながらすべて匿名で行われた．この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で，研究対象者に与える不利益，危険性は最小限であり，また被験者の権利を脅かす危険性も低い．倫理面の問題はないと考える．

C．研究結果

1）切除材料における検討

高度の小葉内炎症が小葉間線維化により分葉化される像は，IgG4-SA の特徴的所見であった（図 1a）．さらに IgG4-SA では，

花筵状線維化 (76%), 被膜炎 (71%) が高頻度にみられた。唾石症の小葉内炎症はより軽度で、好中球浸潤 (35%), 導管周囲へのリンパ球・形質細胞浸潤 (62%), 導管周囲への好中球浸潤 (58%), 導管周囲の線維化 (92%), 導管拡張 (65%), 導管上皮の変性あるいは再生 (54%) が高頻度にみられた (図 1b)。リンパ濾胞は IgG4-SA でより多い傾向があったが、唾石症の約半数でも認められた。また、閉塞性静脈炎は IgG4-SA の 1 例に認められるのみであった。IgG4-SA の中で消退傾向の強い症例や線維化を伴わない部分は、組織像だけの診断が困難であった。

2) 口唇生検による検討

IgG4-SA は 4 例 (40%) で診断可能であったが、小葉内への形質細胞浸潤がみられるのみで特徴的組織像を欠き、診断には IgG4 免疫染色が必須であった。

Sjogren 症候群の 7 例 (39%) では特徴的な導管破壊像があり、生検診断可能であった。それ以外の症例では小葉内へのリンパ球、形質細胞の浸潤がみられるのみで、IgG4-SA にみられる所見と大差なかった。

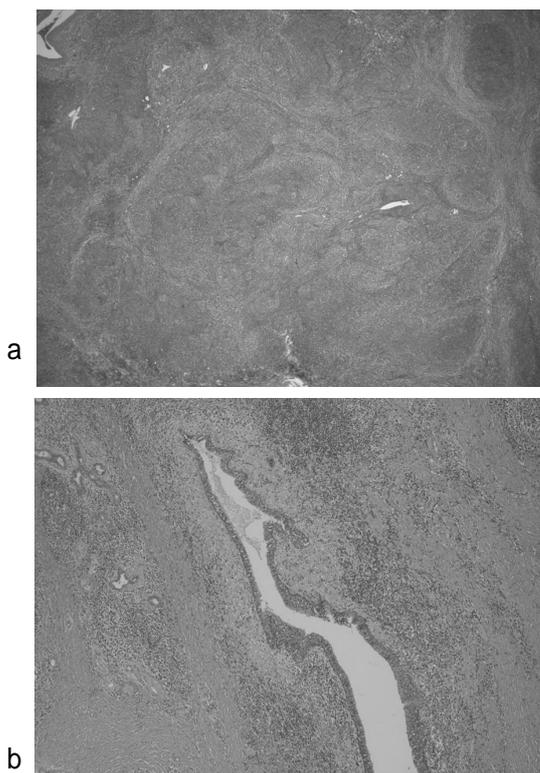


図 1. IgG4-SA の高度の小葉内炎症 (a) と唾石症の導管にみられる炎症 (b)。

D. 考察

従来、IgG4-SA の組織診断は IgG4 免疫染色に比重を置いて行われていたが、IgG4-SA には小葉内の高度のリンパ球、形質細胞浸潤と小葉間線維化の存在、導管中心性の炎症の欠如といった組織学的特徴があり、これ自体が診断的意義を有すると考えられる。なかでも花筵状線維化や被膜炎は IgG4-SA に特異的で、診断上重要な所見である。しかしながら、炎症が消退して線維化が強くなった症例や、口唇腺によくみられる線維化のない病変は診断が難しく、免疫染色の評価が重要となる。今後はこのような症例の集積、解析とともに、より特異性の高い IgG4 免疫染色の評価基準が必要になる。

E. 結論

IgG4-SA の組織像は特徴的で、組織像のみでの診断も可能である。しかしながら、口唇腺生検のように特徴的組織像を欠き、IgG4 免疫染色が必須となる場合もある。IgG4-SA の診断基準を作成する上で、特に IgG4 免疫染色の評価基準が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Notohara K. Pathology. Kamisawa T and Chung JB (ed): Autoimmune pancreatitis. Springer, pp23-30, 2014.
2. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K., Sumida T, Nakamura S. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol. 156(1): 9-18, 2015.
3. Kawa S, Okazaki K, Notohara K., Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and

- The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]
4. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi M, Zen Y, Sato Y, Notohara K, Yoshino T. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol.* 7(9): 6379-85, 2014.
 5. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Kato A, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Comparison study of immunohistochemical staining for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Aug 10. [Epub ahead of print]
 6. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/peri-aortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 16(4): R156, 2014.
 7. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 49(5): 765-84, 2014.
 8. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 49(6): 961-70, 2014.
 9. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 49(4): 567-88, 2014.
 10. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F,

Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 49(4): 715-26, 2014.

11. 能登原憲司 . AIP 膵病変の病理 . 肝胆膵 . 70(2): 221-226, 2015.

2. 学会発表

1. 能登原憲司, 實平悦子, 香田浩美, 原田美香, 小寺明美, 和田裕貴, 中村香織, 堀田真知子, 藤澤真義 . 充実性髄様を呈するまれな膵腫瘍・炎症性腫瘤 . 第 53 回日本臨床細胞学会秋季大会 . 下関市 . 2014 年 11 月 .
2. 能登原憲司 . IgG4 関連疾患の病理所見 - 臓器間での類似性と差異 . 第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 . 新潟市 . 2014 年 11 月 .
3. 能登原憲司 . 自己免疫性膵炎の病理 - 臨床・画像所見の理解のために - . 第 15 回臨床消化器病研究会 . 東京 . 2014 年 7 月 .
4. 能登原憲司 . 1 型自己免疫性膵炎にみられるマクロファージ・樹状細胞の免疫表現型と分布の検討 . 第 51 回日本消化器免疫学会 . 京都市 . 2014 年 7 月 .
5. 能登原憲司 . IgG4 関連疾患における病理診断の問題点 . 第 103 回日本病理学会総会 . 広島市 . 2014 年 4 月 .
6. 能登原憲司 . 自己免疫性膵炎 : 1 型と 2 型の鑑別 . 第 103 回日本病理学会総会 . 広島市 . 2014 年 4 月 .

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