

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 関連眼疾患の診断基準の確立

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学眼科 主任教授

研究要旨：IgG4 関連疾患のうち、眼症状に特化した IgG4 関連眼疾患の診断基準を作成し、英文誌に総説として紹介した。昨年度に試案として作成された病理組織学的所見に関する IgG4 陽性細胞数の条件を若干変更したことにより、より実臨床に即した診断基準となった。

A．研究目的

IgG4 関連眼疾患の診断基準の確立。

B．研究方法

IgG 関連疾患(眼病変)の専門家間の議論をもとに、昨年度、本研究班眼科部会で試案として作成された「IgG4 関連眼疾患の診断基準」の最終調整を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理面への配慮を要する内容ではない。

C．研究結果

最終的に作成された診断基準は、

- 1) 画像所見で涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大など、眼関連組織に腫瘤、腫大、肥厚性病変等がみられる。
 - 2) 病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、線維化を伴うこともある。しばしば胚中心がみられる。IgG4 陽性の形質細胞浸潤は IgG4(+)/IgG(+) 細胞比 40%以上、または強拡大視野内に 50 個以上を満たすものとする。
 - 3) 血清学的に高 IgG4 血症を認める (> 135 mg/dl)
- の 3 項目から構成され、1) 2) 3) の 3 項

目を満たした場合は確定診断群、1) と 2) の 2 項目を満たした場合は準確定群、1) と 3) の 2 項目を満たした場合は疑診群、と定めた。

鑑別すべき疾患として Sjögren 症候群、悪性リンパ腫、サルコイドーシス、Wegener 肉芽腫症、甲状腺眼症、特発性眼窩炎症、細菌・真菌感染による涙腺炎や眼窩蜂窩織炎を挙げた。さらに注記として「MALT リンパ腫は IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり、慎重に鑑別する必要がある。」の一文を付記した。

(以上の診断基準の詳細については、Jpn J Ophthalmol 誌の 2015 年 1 月号に IgG 関連眼疾患のレビューの中で紹介した。)

D．考察

当初、試案として作成された診断基準では、病理組織学的所見として「IgG4 陽性の形質細胞浸潤は IgG4(+)/IgG(+) 細胞比 40%以上」、かつ「強拡大視野内に 50 個以上を満たす」と定めていたが、この条件で行った validation (全国の 6 施設で過去に IgG4 関連眼疾患と診断された 117 症例を対象とした検証)の結果は、確定診

断群 78%、準確診群 2%、疑診群 18%、いずれにも該当しない症例は 3%であった。疑診群が 18%と高率を占めた理由のほとんどは、上記の 2 つの病理組織学的所見のいずれかが合致しないためであった。実際、免疫組織化学による IgG および IgG4 の染色と評価については、染色条件などによっては一定せず、判断に迷う場合もあり得る。そこで複数の病理医の意見も交えて再度検討し、最終的には 2 つの免疫組織化学にもとづく IgG4 の陽性細胞に関する条件については、どちらか一方を満たせば十分であるとの結論に至り、診断基準の改定を行った。今回の改定によって IgG4 関連眼疾患の診断のハードルが格段に低くなったとは考えにくい、改めて多数例を対象とした評価を行っていくことが重要である。

なお、本研究班眼科部会の構成メンバーが中心となって行われた多施設調査研究 (Japanese Study Group: Jpn J Ophthalmol 57: 573-579, 2013) によって、眼窩におけるリンパ増殖性疾患 1,014 症例の中で IgG4 関連眼疾患は 219 例 (21.6%) を占め、さらに IgG4 陽性細胞の浸潤が上記の条件を満たす MALT リンパ腫が 44 例 (4.3%) 存在することが明らかにされている。新しく作成された IgG4 関連眼疾患の診断基準にも、MALT リンパ腫との鑑別については注意喚起を促すべく、別途、記載を加えたが、治療法が根本的に異なる 2 つの病態の混在については、サザンプロットによる免疫グロブリン遺伝子再構成の確認やフローサイトメトリーなども駆使して、慎重に鑑別していく必要がある。

E . 結論

今回、改めて定められた IgG4 関連眼疾

患の診断基準は、より臨床に即した内容と考えられる。一方、眼病変で問題となる MALT リンパ腫との鑑別については、サザンプロットによる免疫グロブリン遺伝子再構成などによる確認が必要であり、今後もさらなる注意喚起が必要と考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Jpn J Ophthalmol 59:1-7, 2015.

2. 学会発表

1. 上田俊一郎, 後藤 浩, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子. 長尾俊孝結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無. 第 32 回日本眼腫瘍学会, 浜松市プレスタワー. 2014 年 7 月 11 日.
2. 後藤 浩, 上田俊一郎, 小竹 聡, 松林 純, 長尾俊孝, 関 文治. 15 年間にわたり眼内腫瘍と診断されていた IgG4 関連眼疾患. 第 32 回日本眼腫瘍学会, 浜松市プレスタワー. 2014 年 7 月 11 日.
3. 後藤 浩, 馬詰和比古, 上田俊一郎: 長期経過の後に重篤な眼症状を呈した IgG4 関連眼疾患の 2 症例. 第 29 回日本眼窩疾患シンポジウム, 浜松市プレスタワー. 2014 年 7 月 12 日.

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。