

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作成のための検討

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 関連唾液腺炎の組織学的診断基準を作成するため、IgG4 免疫染色の評価基準、特異的組織像を切除材料にて検討した。対照は唾石症とした。IgG4 陽性細胞 $> 100/\text{hpf}$ 、IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.5 は、唾石症($n=34$)と比較して IgG4-SA($n=27$) に特異性が高かったが、消退傾向の強い IgG4-SA を診断するためには、IgG4 陽性細胞 $> 50/\text{hpf}$ 、IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.4 を probable として併用する必要がある。唾石症で導管周囲の強い炎症細胞浸潤がみられる場合には、前記の基準を満たすものがあり、これを IgG4-SA の所見としないよう啓蒙することも重要である。組織所見としては、分葉状結節性病変が IgG4-SA ($n=17$) の全例にみられたが、唾石症 ($n=47$) では全く認められず、IgG4-SA の診断に有用であった。

研究分担者：

吉野 正（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 教授）

研究協力者：

佐藤康晴（岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学 准教授）

A . 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は、涙腺、唾液腺腫脹を特徴とする IgG4 関連疾患で、左右対称性に病変をきたし、血中 IgG4 高値であることが特徴である。そのため臨床所見から診断を下すことが可能な場合が多いが、1臓器に単発する症例では組織診断が必要となる。

IgG4 関連唾液腺炎 (IgG4-SA) の病理診断は容易とされ、今まで十分な議論がなされていない。診断基準を作成するに当たっては、鑑別すべき疾患と比較しながら、IgG4 陽性細胞数の評価基準や IgG4-SA に特異的な組織像を検討しておく必要がある。本研究では IgG4-SA と唾石症の切除材料を用いて、以上の検討を行った。

B . 研究方法

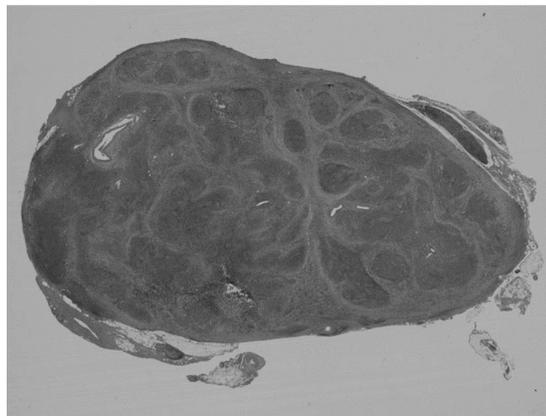
1) IgG4 陽性細胞の評価基準の検討

IgG4-SA 27 例、唾石症 34 例の IgG4、IgG 免疫染色標本をカウントした。カウントは IgG4 陽性細胞の多い強拡大 (hpf) 3 視野でそれぞれ行い、IgG4 陽性細胞数はその平均値とした。IgG4/IgG 陽性細胞比は、3 視野の陽性細胞数の合計から算出した。

2) 組織学的特徴の検討：分葉状結節性病変の診断的意義

IgG4-SA 17 例、唾石症 47 例を対象とし、分葉状結節性病変 (図 1) の有無、小葉内

図 1 . 分葉状結節性病変



炎症細胞浸潤のパターン (びまん性あるいは)

は限局性、好中球浸潤の有無)を検討した。分葉状結節性病変の定義は、「単一あるいは複数の小葉が厚い結合組織に覆われて円形を呈するもの」とした。いくつかの結節が癒合して、新たな大きな結節になることも特徴である。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

1) IgG4 陽性細胞の評価基準の検討

IgG4-SA の IgG4 陽性細胞数は 218 ± 84 /hpf、IgG4/IgG 陽性細胞比は 1.08 ± 0.37 で、いずれも唾石症(それぞれ、 29 ± 32 /hpf、 0.27 ± 0.19)と比較して有意に高値であった。

IgG4 陽性細胞数を横軸に、IgG4/IgG 陽性細胞比を縦軸にして散布図にしたものが図 2 である。IgG4 陽性細胞数 100/hpf、IgG4/IgG 陽性細胞比 0.5 で区切ると、IgG4-SA と唾石症の鑑別は概ね可能と思われる。ただし、この基準だと炎症が消退傾向にあった IgG4-SA の 1 例が診断できないという問題もあった。

も 0.5 前後であった。これらは導管周囲に高度の炎症細胞浸潤をきたしており、同部に限局して極めて多数の IgG4 陽性細胞が出現していた。この炎症巣に、花筵状線維化や閉塞性静脈炎は認められなかった。

2) 組織学的特徴の検討：分葉状結節性病変の診断的意義

分葉状結節性病変は、IgG4-SA の 17 例全例に認められ、唾石症では 1 例も認められなかった。消退化傾向の強い IgG4-SA の 1 例でも、線維化巣の中に分葉状結節性病変の残存する部分があり、診断に有用であることが示唆された。

小葉内炎症細胞浸潤がびまん性であったものは、IgG4-SA で 17 例全例、唾石症で 31 例(66%)であった。好中球浸潤は IgG4-SA では 1 例もなく、唾石症では 23 例(74%)に認められた。

D. 考察

多数の IgG4 陽性細胞の浸潤は IgG4-SA の特徴であることが確認された。特に IgG4 陽性細胞 > 100 /hpf、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.5 は IgG4-SA に特異性の高

IgG4/IgG 陽性細胞比

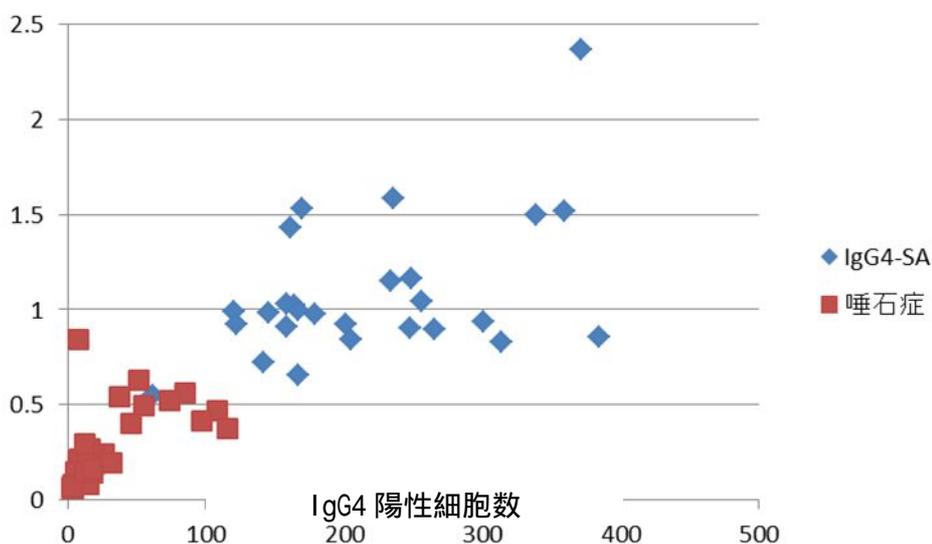


図 2 . IgG4 陽性細胞数と IgG4/IgG 陽性細胞比の散布図

一方、唾石症の 3 例は 100/hpf 前後の IgG4 陽性細胞数で、IgG4/IgG 陽性細胞比

い基準であると思われる。しかしながら、消退傾向にある IgG4-SA の 1 例では IgG4 陽

性細胞は 100/hpf を下回り、この基準では診断できないことになる。そこで、IgG4 免疫染色の評価基準を、1) IgG4 陽性細胞 > 100/hpf、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.5 を highly suggestive、2) IgG4 陽性細胞 > 50/hpf、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.4 を possible、と二段建てにするのが 1 つの解決策である。

唾石症においてこれを満たす、あるいはこれに近い数値を示す症例があることも明らかとなった。これらに共通してみられる組織学的特徴は、唾液腺導管周囲に形質細胞を含む高度の炎症細胞浸潤をきたし、この部位に一致して多数の IgG4 陽性細胞を認めることであった。この所見は大変興味深い現象であるが、花筈状線維化や閉塞性静脈炎といった組織学的特徴はなく、また IgG4-SA では導管周囲の炎症はむしろ乏しいことが特徴であるため、IgG4 関連疾患とは考えにくい。このような所見が唾石症にみられることを認識し、これを IgG4-SA とする根拠は乏しいことを啓蒙するべきであろう。

分葉状結節性病変は、IgG4-SA に特異的な組織所見で、診断に有用である。好中球浸潤は唾石症の際に認められ、IgG4-SA では 1 例もみられず、鑑別に有用ではあるが、唾石症においても全例にみられるわけではなく、また好中球が少数で検索が容易でない場合もある。そのため、診断への応用には限界があると思われる。

E . 結論

IgG4-SA を診断する際の IgG4 免疫染色の評価基準を提案した。導管周囲の炎症巣を評価の対象としないことも重要なポイントである。分葉状結節性病変は、これ自身が IgG4-SA の確診とできる、診断的意義の高い所見と考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Kawano H, Ishii A, Kimura T, Takahashi T, Hironaka H, Kawano M, Yamaguchi M, Oishi K, Kubo M, Matsui S, Notohara K, Ikeda E. IgG4-related disease manifesting the gastric wall

thickening. *Pathol Int* 66(1): 23-8, 2016.

2. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 44(7): 1072-7, 2015.
3. Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 15(3): 271-80, 2015.
4. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 50(7): 805-815, 2015.
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* 50(4): 455-66, 2015.
6. 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理. *Modern Physician* 35(11): 1301-5, 2015.

2. 学会発表

1. Notohara K, Nakazawa T, Uehara T, Kawa S. Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) Confined to the Pancreatic Duct System with Massive Lobular Effacement: A Type of AIP That Causes Pancreatic Atrophy after Steroid Treatment? United States and

Canadian Academy of Pathology.
Seattle. March 14, 2016.

2. 能登原憲司. 話題の疾患・自己免疫性膵炎：病理. 第 35 回日本画像医学会. 東京. 2016 年 2 月 27 日.
3. 能登原憲司. 病理形態像から迫る IgG4 関連疾患. 第 27 回北陸病理集談会. 金沢. 2015 年 11 月 14 日.
4. Notohara K. Role of biopsy for the diagnosis of IgG4-SC and PSC. 第 51 回日本胆道学会学術集会. 宇都宮. 2015 年 9 月 17 日.
5. 能登原憲司、内野かおり. IgG4 関連唾液腺炎の病理. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋. 2015 年 5 月 1 日.

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