

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  
平成 28 年度 分担研究報告書

**病理学的鑑別診断における IgA 免疫染色の有用性**

研究分担者 佐藤康晴 岡山大学大学院保健学研究科 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患では、血清 IgG4 の上昇を伴って、リンパ節を含む全身諸臓器に腫瘍形成がみられる。鑑別上問題となる形質細胞型キャッスルマン病では、IgG4 関連疾患と比較して血清 IgA が著明に高値を示すため、血清 IgA の値は両者の鑑別に有用であるとされている。今回、IgG4 関連疾患患者 12 名及び形質細胞型キャッスルマン病患者 11 名のリンパ節病変を用いて、組織中の IgA 発現を免疫組織化学を用いて検索した。採血データが得られた IgG4 関連疾患 8 例で血清 IgA 値は  $157 \pm 81$  mg/dl であったのに対して、キャッスルマン病では  $621 \pm 192$  mg/dl と有意に高値であった ( $P < 0.001$ )。組織学的検索では、キャッスルマン病で多く認められた IgA 陽性細胞 ( $303 \pm 238$  個/3HPFs) は、IgG4 関連疾患では少数であった ( $31 \pm 37$  個/3HPFs) ( $P < 0.001$ )。したがって、病理学的に免疫染色で IgA 発現の差異を調べることは、両者の鑑別に有用であることが示唆された。IgG4 関連疾患の診断にあたっては、臨床情報だけでなく病理所見や血清 IgG4 値を含む検査所見を基に総合的に行われる必要がある。本研究により得られた IgA 免疫染色による知見は IgG4 関連疾患の新たな診断基準作成の一助となると考える。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 の上昇を伴って、リンパ節を含む全身諸臓器に腫瘍あるいは肥厚性病変を形成する近年確立された新しい疾病である。病変部では、線維化を伴って IgG4 陽性細胞が著明に浸潤しているが、リンパ節病変では他臓器で特徴とされる線維化や静脈炎をしばしば欠くことが知られている。IgG4 関連疾患はステロイド治療に対する反応が良好なため、悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、及びキャッスルマン病や関節リウマチといった高 IL-6 症候群との鑑別が重要である。特に、高 IL-6 症候群は IgG4 陽性細胞浸潤や血清 IgG4 値上昇をしばし

ば伴い IgG4 関連リンパ節症の診断基準を満たすことがあるため、IgG4 関連リンパ節症との鑑別が特に重要となる。

キャッスルマン病は稀なリンパ増殖性疾患で、組織学的に硝子血管型と形質細胞型の二つに大別される。形質細胞型キャッスルマン病では、萎縮した胚中心間に著明なリンパ形質細胞浸潤が認められる。また、発熱、寝汗、及び体重減少を伴うことが多く(いわゆる多中心性キャッスルマン病)、貧血、低アルブミン血症、C 反応蛋白(CRP)の上昇、及び多クローン性高ガンマグロブリン血症などの検査値異常を伴う。形質細胞型キャッスルマン病では、IgG4 関連疾患と比較して血清 IgA が著明

に高値を示すため、血清 IgA の値は両者の鑑別に有用であるとされている。

しかしながら、形質細胞型キャッスルマン病と IgG4 関連疾患における組織中の IgA 発現の検討はこれまで報告されていない。今回我々は、IgG4 関連リンパ節症と形質細胞型キャッスルマン病における組織中の IgA 発現を検索した。

## B . 研究方法

### 患者と材料

自施設における検体ファイルから、IgG4 関連疾患患者 12 例及び形質細胞型キャッスルマン病患者 11 例のリンパ節病変を抽出して検討した。

IgG4 関連リンパ節症は、IgG4 関連疾患の診断基準(血清 IgG4 値 135mg/dl, 組織での IgG 陽性細胞/IgG4 陽性細胞比 40%)を満たしていた。IgG4 関連疾患は、9 例が男性で 3 例が女性であった。年齢は 36 歳から 73 歳まで分布していた(中央値 64.5 歳)。3 例は多発リンパ節腫脹を認めた。リンパ節外病変が 3 例に認められた。

形質細胞型キャッスルマン病は、臨床症状、血液検査値、及び病理学的所見から総合的に診断した。8 例が男性で 3 例が女性であった。年齢は 35 歳から 67 歳まで分布していた(中央値 54 歳)。10 例は全身のリンパ節腫脹を示し、1 例は病変が後頸部リンパ節に限局していた。

### 免疫組織化学

組織はホルマリン固定及びパラフィン包埋後、4  $\mu$ m の厚さに薄切した。免疫染色は BOND-MAX 自動染色装置を用いて行った。一次抗体として、IgG (1:20,000; Dako, Glostrup, Denmark), IgG4 (HP6025,

1:400; The Binding Site, Birmingham, UK), IgA(1:20,000; Dako, Glostrup, Denmark)を使用した。2012 年に公開された IgG4 関連疾患の診断基準に基づき、400 倍の強拡大視野 3 視野(3HPFs)で IgG, IgG4, IgA 陽性細胞数を計測した。

### 統計処理

データは、中央値  $\pm$  標準偏差値で提示する。統計処理は Mann-Whitney U-test を用いた。P 値が 0.05 未満のものを有意と判定した。

### (倫理面への配慮)

岡山大学 IRB で承認を得ており、データについても個人が特定できないようにしている。

## C . 研究結果

### 臨床検査結果

IgG4 関連疾患では貧血(3/12 例)、低アルブミン血症(2/11 例)、CRP 上昇(2/11 例)、血小板高値(0/12 例)は稀であったが、キャッスルマン病では貧血(11/11 例, P=0.002)、CRP 上昇(11/11 例, P <0.001)、低アルブミン血症(9/10, P <0.005)、血小板高値(6/11, P <0.001)が高頻度で認められた。

### 血清 IgG, IgG4 及び IgA の値

IgG4 関連疾患の血清 IgG は  $2078 \pm 1856$  mg/dl (1149-6715 mg/dl)で、キャッスルマン病の IgG 値は  $5254 \pm 1498$  mg/dl (2955-7148 mg/dl)であった。IgG4 関連疾患と多中心性キャッスルマン病の血清 IgG4 値はそれぞれ  $596 \pm 689$  mg/dl (141-2070 mg/dl) と  $465 \pm 478$  mg/dl

(150-1500 mg/dl)であり両群に統計学的な差は認められなかった( $P=0.740$ )。採血データが得られた IgG4 関連疾患の 8 例いずれも血清 IgA 値は  $157 \pm 81$  mg/dl (85-325 mg/dl)であり、キャスルマン病では  $621 \pm 192$  mg/dl (299 to 807 mg/dl)と有意に高値であった( $P<0.001$ )。

#### 免疫染色における IgG, IgG4 及び IgA の発現

非常に多くの形質細胞浸潤が IgG4 関連疾患とキャスルマン病のリンパ節で観察された。IgG4 関連疾患とキャスルマン病の IgG 陽性細胞は  $926 \pm 315$  cells/3HPFs (539-1472 cells/3HPFs)及び  $1735 \pm 361$  cells/3HPFs (1269-2591 cells/3HPFs)であった。IgG4 関連疾患の IgG 陽性細胞のほとんどが IgG4 を発現しており ( $589 \pm 295$  cells/3HPFs), 全例で IgG4 関連疾患の診断基準を満たしていた。一方、キャスルマン病でも多くの症例で多数の IgG4 陽性細胞が浸潤しており ( $756 \pm 481$  cells/3HPFs), 11 例中 8 例で IgG4 関連疾患の組織学的診断基準を満たしていた。

キャスルマン病で非常に多く認められた IgA 陽性細胞 ( $303 \pm 238$  個/3HPFs) は、IgG4 関連疾患では有意差をもって少数であった ( $31 \pm 37$  個/3HPFs) ( $P<0.001$ )。

#### D. 考察

過去の報告と同様に、形質細胞型キャスルマン病において、血清 IgA 値の上昇、貧血、低アルブミン血症、血小板高値、及び CRP 上昇などの検査値異常がみられた。さらに、形質細胞型キャスルマン病の症例のうち 72.7%が IgG4 関連疾患

の診断基準(血清 IgG4 値 135mg/dl, 組織での IgG 陽性細胞/IgG4 陽性細胞比 40%)を満たしていた。したがって、IgG4 関連疾患に特徴的とされる組織中の IgG4 陽性細胞数の増加は、IgG4 関連疾患とキャスルマン病の組織学的な鑑別点としては不十分であり、血清学的所見、病理学的所見、及び臨床所見を含む包括的な診断手順が必要とされる。IgG4 関連リンパ節症と形質細胞型キャスルマン病を形態像のみで鑑別するのは困難であるが、免疫組織化学的に検出された組織中の IgA 発現の違いは両者の鑑別に有用であることが示唆された。生検時に有効な血清学的情報が得られなかった際にも、免疫組織化学的に IgA の発現を検索することで両者の鑑別に有用な情報が得られる可能性がある。

2001 年に初めてその存在が提唱されて以来、IgG4 関連疾患の病態生理はさかんに研究されているが、IgG4 関連疾患において選択的に血清 IgG4 の上昇や IgG4 陽性細胞浸潤がみられる理由は明らかになっていない。それに対し、形質細胞型キャスルマン病は血清 IL-6 の増加により引き起こされていることが知られている。IL-6 は、B 細胞を形質細胞へと成熟させ、多クローン性免疫グロブリン産生を導く。このことは、IgG4 を含む IgG のみならず、IgA を含む他のクラスの免疫グロブリンをも増加させることに寄与する。形質細胞型キャスルマン病のリンパ節でみられた多数の IgA 陽性細胞は、これらの機序で増加した血清 IgA を反映しているものと考えられる。また、血清 IL-6 の増加は、IL-6 が肝細胞及び多機能造血幹細胞の主な刺激因子になっているため、血清 CRP 値上

昇や血小板値の増加といった血清学的異常値にも関連している。

## E . 結論

IgG4 関連疾患の診断にあたっては、臨床情報、病理所見や血清 IgG4 値を含む検査所見を組み合わせる総合的に行われる必要がある。本研究により得られた IgA 免疫染色による知見は IgG4 関連疾患の新たな診断基準作成の一助となると考える。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y.**  
Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease. *Med Mol Morphol.* 2017; 50(1): 34-41.
2. Nishida K, Sogabe Y, Makihara A, Senoo A, Morimoto H, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y.** Ocular adnexal marginal zone lymphoma arising in a patient with IgG4-related ophthalmic disease. *Mod Rheumatol.* 2016 Aug 11 online, DOI: 10.1080/14397595.2016.1216733
3. Igawa T, Hayashi T, Ishiguro K, Maruyama Y, Takeuchi M, Takata K, Yoshino T, **Sato Y.** IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease. *Med Mol Morphol.* 2016; 49(4): 243-249.

### 2. 学会発表

1. 柴田嶺、**佐藤康晴**、丸中秀格、折田頼

尚、高田尚良、吉野正. IgG4 関連疾患に発症した diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)の一例. 第 105 回日本病理学会総会(平成 28 年 5 月 12 日~14 日 仙台)

2. 西田賢司、竹内真衣、片岡竜貴、井川卓朗、吉野正、佐藤康晴. IgG4 関連リンパ腫節症におけるマスト細胞の IgE 発現とその意義. 第 105 回日本病理学会総会(平成 28 年 5 月 12 日~14 日 仙台)
3. 井川卓朗、佐藤康晴、高田尚良、吉野正 . IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease. 第 105 回日本病理学会総会(平成 28 年 5 月 12 日~14 日 仙台)

## G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし