

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

総合研究報告書 ( 分担研究 )

### 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 副院長  
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 消化管病変 ( IgG4-GID ) が概念として認められるか否かを明らかにする目的で, 全国調査を行った. 当研究班に所属する施設, ならびに医学中央雑誌で IgG4-GID を報告している施設に, 可能性がある症例について臨床調査票の記入, ならびに組織標本の貸与を依頼した. 合計 19 例が集積され, その中で病理学的に, 1) びまん性のリンパ球・形質細胞の浸潤あり, 2) 多数の好中球浸潤や肉芽組織の形成なし, 3) 肉芽腫なし, をすべて満たす 8 例の臨床例 ( 胃 7 例, 食道 1 例の切除例 ) と, 1 例の剖検例を検討対象とした. 臨床例 8 例の年齢の中間値は 71.5 歳, 男性 6 例で, 組織学的には, 1) striated inflammatory lesion in the muscularis propria (SIL-mp; 5 例), 2) inflammatory pseudotumor (IPT; 3 例), 3) bottom-heavy plasmacytosis of the mucosa (BHP-m; 3 例) の 3 つのパターンが認められ, 全例で多数 (>50/hpf) の IgG4 陽性細胞, IgG4/IgG 陽性細胞比高値 (>40%) を認めた. SIL-mp (5 例; 胃 4 例, 食道 1 例) は肥厚した固有筋層内の細胞浸潤からなり, 神経叢周囲にも炎症を伴い, 全例で IgG4 関連疾患 ( IgG4-RD ) の他臓器病変が認められた. 3 例は潰瘍, 2 例は粘膜内癌を伴っていた. 類似の組織所見は程度は弱いながら, 剖検例の腸管壁にも認められた. IPT (3 例; すべて胃) のうち 1 例では典型的な IgG4-RD の組織像と, 他臓器病変, 血清 IgG4 高値が認められたが, 残り 2 例は reactive nodular fibrous pseudotumor, nodular lymphoid hyperplasia の像で他臓器病変はなかった. BHP-m は胃粘膜深部を主体とする細胞浸潤が特徴であった. IgG4-GID の概念は存在し, SIL-mp ならびに BHP-m はこれに該当すると考えたが, IPT は不均一な疾患の集合であり, 典型的な病理像, 臨床像を示すもののみを IgG4-GID とするのが妥当である.

#### A. 研究目的

IgG4 関連消化管病変 ( IgG4-related gastrointestinal disease; IgG4-GID ) とされる症例を集積し, その臨床病理像を検討することにより, IgG4-GID が IgG4 関連疾患 ( IgG4-related disease; IgG4-RD ) の一つの概念として認められるか否かを明らかにする.

#### 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-GID とと思われる症例で, 以下の二項目のいずれをも満たすもの.

食道, 胃, 十二指腸, 小腸, 大腸に腫瘤, 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-GID と診断できるか否かを検討する.

IgG4-RD の他臓器病変の有無は問わなかった. また, IgG4-RD 剖検例があれば, 消化管を組織学的に検討することとした.

## 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した。

### 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)をメールで、病理組織標本用のケースを郵便で発送した。

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してもらった。

病理組織標本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った後、各施設の共同研究者が組織検体解析施設へ送付した。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した。

なお、二次調査の段階でさらに症例を集積するため、医学中央雑誌にて IgG4-GID として報告されている症例を検索し、その著者に当研究への協力を依頼し、承諾が得られた施設には臨床調査票、病理組織標本用のケースを送付した。

## 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)の検討を行った。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、厳重に保管した。病理組織標本は組織学的評価が終了後、速やかに元の施設に返送した。

対象患者選定基準を満たす症例の中で、さらに以下の組織学的基準をすべて満たすものを最終的に検討対象とした。

- 1) 弱拡大で同定可能な、びまん性のリンパ球、形質細胞浸潤。
- 2) 多数の好中球浸潤や肉芽組織の形成を欠くこと。
- 3) 類上皮細胞・巨細胞からなる肉芽腫を欠くこと。

### 臨床的検討

病理学的解析の結果、検討対象となった

症例について、臨床情報を解析して病理所見との対比を行った。

(倫理面への配慮)

京都大学、都立駒込病院、倉敷中央病院の倫理委員会に臨床研究の申請を行い、承認が得られた。共同研究施設の担当医は連結可能匿名化処理を行い、対応表は各施設の個人情報管理者が厳重に管理した。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した。

## C. 研究結果

一時調査票を 90 施設に送付し、10 施設から症例ありの返事があった。さらに、IgG4-GID の症例報告を行っている 6 施設から協力が得られ、最終的に 16 施設から 17 症例を集積することができた。

17 症例のうち、切除検体なし、免疫染色標本なしといった、対象患者選定基準を満たさない症例 3 例を除外した。また、腸間膜病変 1 例については別途解析することとし、消化管病変の解析からは除外した。残り 13 例のうち、組織学的基準を満たすものは 9 例(8 例の臨床例と 1 例の剖検例)であった。

### 1) 臨床的特徴

臨床例 8 例の特徴は以下の通りである。年齢の中間値は 71.5 歳(分布: 55-80)、男性 6 例であった。病変部位は胃 7 例、食道 1 例で、いずれも外科切除が行われていた。症状は増悪する腹痛、嚥下困難が 1 例ずつで、残りの 6 例は無症状であった。

IgG4-RD の他臓器病変は 6 例で認められた。他臓器病変を有する 6 例のうち、血清 IgG4 は 5 例で測定され、4 例では著明高値(>1000mg/dL)であった。他臓器病変のない 1 例においても、血清 IgG4 は軽度高値であった。

CT により、3 例で消化管壁肥厚を、3 例で粘膜下腫瘍を指摘されていた。残りの 2 例は、胃癌切除材料の病理学的検討ではじめて病変を指摘された。

術後経過(平均 3.3 年)は 6 例で判明し、消化管病変の再発はない。他臓器病変の出現が 2 例に認められた。

### 2) 病理学的特徴

臨床例 8 例は病理学的に、1) striated

inflammatory lesion in the muscularis propria (SIL-mp)と、2) inflammatory

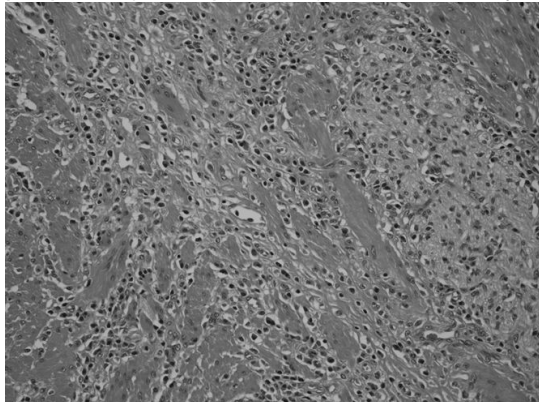


図1 . SIL-mp

pseudotumor (IPT)に分類できた。SIL-mpとIPTを合併する1例はIPTに分類して検討した。さらに、3) bottom-heavy plasmacytosis in the mucosa (BHP-m)と我々が名づけた粘膜病変が、3例で認められた。全例で、多数(>50/hpf)のIgG4陽性細胞とIgG4/IgG陽性細胞比の増大(>40%)が認められた。

#### SIL-mp

5例(胃4例, 食道1例)がこれに該当した。組織学的にはいずれも、肥厚した固有筋層内に筋状のリンパ球、形質細胞の浸潤が認められた(図1)。好酸球の浸潤、リンパ濾胞の形成も全例で認められた。細胞浸潤は既存の平滑筋の隙間に認められ、平滑筋の障害はみられなかった。また、全例で神経叢およびその周囲への炎症細胞浸潤が認められた。花筵状線維化は、1例のごく一部で小さな結節を形成して認められるのみで、閉塞性静脈炎はみられなかった。IgG4陽性細胞は平均213/hpf(分布: 149-269)で、IgG4/IgG陽性細胞比の平均は87%(分布: 64-115)であった。

3例(うち1例は食道例)では表面に潰瘍が形成されていた。2例ではSIL-mpの上部に、粘膜内に限局する腺癌(高分化管状腺癌1例, 印環細胞癌1例)が存在していた。

SIL-mp症例の全例でIgG4-RDの他臓器病変が認められ、血清IgG4は検索された4例のうち3例で著明高値であった。

#### IPT

3例の胃病変がこれに該当し、組織像にはそれぞれ違いがみられた。

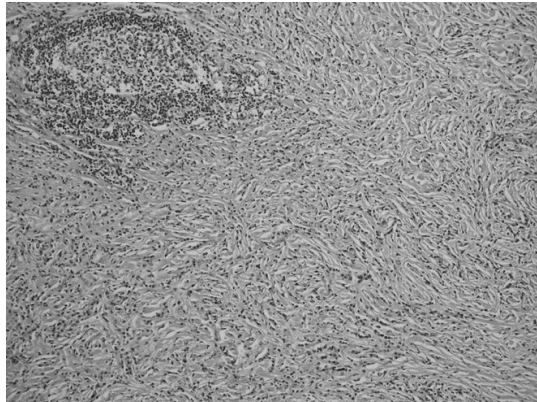


図2 . IPT (IgG4-related)

1例は、花筵状線維化からなる不明瞭な結節が癒合した組織形態で、多数のリンパ球、形質細胞、好酸球の浸潤が認められた(図2)。閉塞性静脈炎も同定された。辺縁にはSIL-mpの像を伴っていた。IgG4陽性細胞は345/hpf、IgG4/IgG陽性細胞比は79%で、臨床的には多発する他臓器病変、血清IgG4の著明高値が認められた。本例は典型的なIgG4-RDと考えられた。

2例目は、貫壁性に認められるkeloidal fibrosis、部分的なリンパ球、形質細胞の浸潤とリンパ濾胞の形成からなり、reactive nodular fibrous pseudotumorに相当する像であった。IgG4陽性細胞は87/hpfで、IgG4/IgG陽性細胞比は44%であった。花筵状線維化、閉塞性静脈炎は認められなかった。本例は臨床的に、他臓器病変を欠いていた。

3例目は、nodular lymphoid hyperplasiaの症例で、病変は厚い線維化により分葉状を呈し、貫壁性に認められた。濾胞間には形質細胞が豊富であった。IgG4陽性細胞は266/hpf、IgG4/IgG陽性細胞比は84%であった。他臓器病変はなく、血清IgG4は215mg/dlであった。

#### BHP-m

SIL-mpあるいはIPTを有する症例のうち、3例の胃に認められた。*H.pylori*に伴う慢性胃炎とは異なり、胃粘膜の深部で形質細胞の密度が高く、2例では多数の好酸球浸潤を伴っていた(図3)。1例では、粘膜表層にみられる印環細胞癌に接して、深

部側に BHP-m が形成されていた。

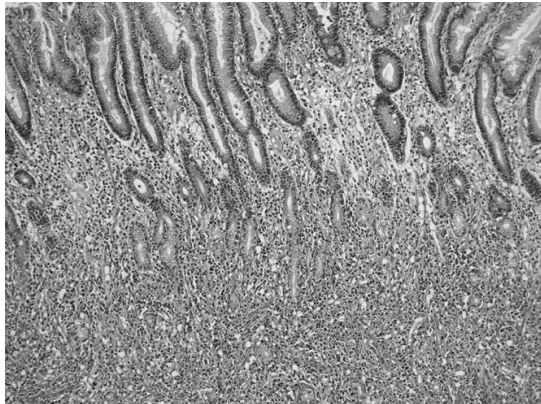


図3 . BHP-m

#### 剖検例

全身性に病変の認められた IgG4-RD の 1 例である。消化管の組織標本を再検討すると、外科切除材料に比べて程度は弱いものの、固有筋層内に SIL-mp の像が認められた。この病変は臨床的、肉眼的には指摘できなかった。

#### D . 考察

検討された臨床例 8 例のうち、花筵状線維化、閉塞性静脈炎の認められた IPT 症例がもっとも典型的な IgG4-GID であると考えられた。さらに、花筵状線維化、閉塞性静脈炎は必ずしも認められなかったものの、SIL-mp も IgG4-GID である可能性が高いと結論した。その理由として、1) 神経に沿って炎症が広がることは、IgG4-RD の組織学的特徴の 1 つであること 2) SIL-mp と IgG4 関連 IPT はスペクトラムを形成していると考えられ、IPT 症例の辺縁には SIL-mp が、また SIL-mp の 1 例で花筵状線維化からなる小さな結節が認められたこと、3) 全例が IgG4-RD と考えられる他臓器病変を有し、検索された 4 例のうち 3 例で血清 IgG4 が著明高値であったこと、4) 程度の弱い類似の所見が剖検例の腸管壁で認められたこと、があげられる。

SIL-mp 5 例のうち 3 例では潰瘍を合併していた。潰瘍と SIL-mp の因果関係は不明であるが、類似の症例は少数ながら報告がある。自己免疫性膵炎において胃潰瘍の合併が多いことが報告され、そのうちの 1

例では硬癌を思わせるような壁肥厚を伴っていたことが記載されている。組織像は検索されていないが、これは SIL-mp をみている可能性がある。また、食道に潰瘍と壁肥厚を来たし、嚥下障害のために切除された 1 例は、我々の食道病変に非常に類似している。

SIL-mp の 2 例は胃癌を伴い、癌は SIL-mp の直上に認められた。胃癌と SIL-mp の因果関係もまた不明ではあるが、一つの仮説として癌が SIL-mp を誘発した可能性がある。

IPT のうちの 1 例は reactive nodular fibrous pseudotumor に相当する。この概念が IgG4-RD であるとする報告もあるが、この疾患にみられる keloidal fibrosis は IgG4-RD では殆どみられない所見とされ、さらに今までに IgG4-RD の他臓器病変を合併した reactive nodular fibrous pseudotumor は報告されておらず、本例を IgG4-GID であるとは現時点で断定できない。

残り 1 例の IPT は組織学的に、特に肺に好発する nodular lymphoid hyperplasia に類似していた。この概念もまた、IgG4-RD であるとする説があるが、IgG4-RD の他臓器病変を合併した症例は報告がない。

IPT は IgG4-RD に伴ってしばしば認められるが、消化管の IPT は文献的にも臨床病理像が不均一で、たとえ多数の IgG4 陽性細胞が認められたとしても、IgG4-GID と即断してはならない。現時点において、花筵状線維化や閉塞性静脈炎を有する典型的な組織像と適切な臨床像からなる症例のみを IgG4 関連 IPT と呼ぶのが妥当である。

BHP-m は Uehara らが自己免疫性膵炎患者で報告した胃粘膜病変に類似する。この像は胃生検でも評価することが可能であり、IgG4-RD を診断するうえでも有用である可能性がある。

8 例にみられた臨床所見は、IgG4-RD として矛盾のないものであった。臨床像のみから IgG4-GID を診断することは困難と考えられるが、SIL-mp の全例でみられた潰瘍あるいは癌の所見が診断のきっかけとなる可能性がある。他臓器病変のない IPT

の2症例について、IgG4-RDを否定する臨床的所見はなかった。

#### E . 結論

IgG4-GIDは概念たりうると結論した。  
SIL-mpとBHP-mはIgG4-GIDに該当するが、IPTの中にはIgG4-RDとは異なるものも含まれる可能性があり、典型的な組織像と臨床像を示す症例に限ってIgG4-GIDと呼ぶのが妥当である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

英文論文投稿中

##### 2. 学会発表

K. Notohara, T. Kamisawa, K. Uchida, Y. Zen, M. Kawano, S. Kasashima, Y. Sato, M. Shiokawa, T. Uehara, H. Yoshifuji, K. Okazaki, T. Chiba. The gastrointestinal manifestation of IgG4-related disease: a pathological study with 8 cases. 3<sup>rd</sup> International Symposium on IgG4-Related Diseases & Fibrosis. Maui, HI, USA. Feb, 2017.

能登原憲司, 神澤輝実, 岡崎和一. IgG4関連消化管病変の臨床病理学的特徴: 壁肥厚の原因についての考察. JDDW 2016. 神戸. 2016年11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

\*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 :  $\text{g/dL}$

T-bil :  $\text{mg/dL}$

AST :  $\text{U/L}$

ALT :  $\text{U/L}$

ALP :  $\text{U/L}$

Creatinine :  $\text{mg/dL}$

BUN :  $\text{mg/dL}$

Amylase :  $\text{mg/dL}$

p-amylase :  $\text{mg/dL}$

IgG :  $\text{mg/dL}$

IgG4 :  $\text{mg/dL}$

IgE :  $\text{IU/mL}$

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した.

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