

IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の病理学的鑑別

研究分担者 佐藤康晴 岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学 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 ± 81 mg/dl であったのに対して、キャッスルマン病では 621 ± 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 ± 238 個/3HPFs) は、IgG4 関連疾患では少数であった (31 ± 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。

共同研究者

氏 名（岡山大学）真鍋明広
氏 名（岡山大学）井川卓朗
氏 名（岡山大学）西田賢司
氏 名（岡山大学）祇園由佳

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 μ 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

IgG4 関連疾患とキャスルマン病の IgG 陽性細胞は 926 ± 315 cells/3HPFs (539-1472 cells/3HPFs) 及び 1735 ± 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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 37 個/3HPFs) ($P < 0.001$)。

C. 考察

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。

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。

D. 結論

IgA免疫染色による陽性細胞数のカウントは、IgG4関連疾患とキャスルマン病との病理学的鑑別の指標として有用である。

E. 健康危険情報

なし

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. Igawa T, Omote R, Sato H, Taniguchi K, Miyatani K, Yoshino T, **Sato Y**. A possible new morphological variant of mantle cell lymphoma with plasma-cell type Castleman disease-like features. *Pathol Res Pract* Nov;213(11):1378-1383. doi: 10.1016/j.prp.2017.09.015. Epub 2017 Sep 18.

2. 学会発表

1. 竹内真衣、**佐藤康晴**、**祇園由佳**、林詠子、吉野正. IgG4関連唾液腺炎の上皮におけるランゲルハンス細胞様樹状細胞を介した抗原提示の可能性. 第106回日本病理

学会総会(平成29年4月27日~29日 東京)

2. 井川卓朗、**佐藤康晴**、吉野正. 免疫染色によるIgAの発現検索はIgG4関連疾患と形質細胞型キャスルマン病の鑑別を可能にする. 第106回日本病理学会総会(平成29年4月27日~29日 東京)
3. **祇園由佳**、竹内真衣、吉野正、**佐藤康晴**. IgG4関連疾患におけるAIDの発現解析. 第106回日本病理学会総会(平成29年4月27日~29日 東京)
4. **佐藤康晴**、吉野正. IgG4関連リンパ節症;細胞診の可能性と限界を見極める. 第58回日本臨床細胞学学会総会シンポジウム(平成29年5月26日~28日大阪)

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