

## IgG4 関連疾患と idiopathic multicentric Castleman's disease との比較研究

研究分担者 全 陽 神戸大学病理ネットワーク学 特命教授  
研究協力者 井上 大 金沢大学放射線科 助教

研究要旨:本研究は IgG4 関連疾患( IgG4-RD )と idiopathic multicentric Castleman's disease( iMCD )の鑑別に有用な所見を明らかにすることを目的とした。IgG4-RD26 例と iMCD22 例の臨床像、血液検査成績、リンパ節および肺生検の組織像の比較したところ、iMCD は IgG4-RD に比して優位に若年であった。また、罹患臓器に違いがあり、肝脾腫は iMCD で、膵炎や涙腺・唾液腺炎は IgG4-RD で有意に高率に見られた。血液検査では、IgG4 上昇は両疾患で見られ鑑別には有用でないが、IgG4/IgG 比が IgG4-RD で有意に高かった。組織像も同様で、IgG4 陽性細胞数でなく、IgG4/IgG 陽性細胞比が、鑑別に有用であることが明らかとなった。IL-6 の in situ hybridization や real-time PCR を行ったが、iMCD の組織中での有意な過剰産生はなく、iMCD では IL-6 は罹患臓器の外で産生されている可能性が示唆された。

### 共同研究者

大谷恭子（神戸大学病理）  
藤倉航平（神戸大学病理）  
阿部志保（神戸大学病理）  
伊藤智雄（神戸大学病理）  
小森隆弘（金沢大学放射線科）  
田尻琢磨（東海大学八王子病院病理）

とが知られているが、生検組織での IL-6 発現の検討が診断に有用か否かも検討した。

### B. 研究方法

我々の施設でこれまで iMCD と診断され、生検検体が解析可能な 22 例を対象とした。これらの症例では全例でリンパ節もしくは肺生検が施行されており、リンパ節か肺生検が施行された IgG4-RD 症例 26 例を対照とした。これらの症例の臨床像、治療経過、病理組織像を retrospective に検討した。また、IL-6 mRNA に対する in situ hybridization（RNAscope）と real-time PCR を用いて、組織中での IL-6 mRNA 発現を解析した。

なお、本研究は当該施設で倫理委員会により承認されている。

### C. 研究結果

臨床的に、iMCD 患者は IgG4-RD 患者に比して優位に若年であった。罹患臓器に関して

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4RD）は組織学的に著明な形質細胞浸潤を特徴とした全身疾患で、多くの症例で診断に際して病理検査が施行される。Idiopathic multicentric Castleman's disease（iMCD）も複数臓器が侵される原因不明の疾患で、組織学的にびまん性のリンパ球・形質細胞浸潤を特徴とし、臨床的に IgG4 関連疾患と鑑別になることが多い。本研究では、これら 2 つの疾患の臨床的および病理学的特徴がどのように異なるのか比較検討した。また、iMCD では血清 IL-6 濃度が上昇するこ

はオーバーラップが大きかったが、肝脾腫は iMCD でしかみられず、一方、膵炎と涙腺・唾液腺炎は IgG4-RD にしか認められなかった。発熱、体重減少、全身倦怠感はいMCD でしか見られなかった。iMCD で寛解が得られたのは tocilizumab 治療が行われた症例だけであり、ステロイド単剤では寛解は得られなかった。一方、IgG4-RD は治療された全例で、ステロイドに良好な反応が見られた。

血液検査成績では、IgG 濃度は iMCD で有意に高かった。IgG4 濃度はほとんどの症例で基準値以上に上昇し、2 群間で有意な違いは見られなかったが、IgG4/IgG 比は IgG4-RD で有意に高値であった。

リンパ節の組織像では、plasmacytosis が iMCD でより顕著に見られ、形質細胞がシート状に配列していたが、IgG4-RD は形質細胞の間にリンパ球が混在していた。また、好酸球浸潤が IgG4-RD の 40% で見られたが、iMCD では見られなかった。IgG4 陽性細胞数には有意な違いはなかったが、IgG4/IgG 陽性細胞比は IgG4-RD で有意に高値であった。特に 40% 以上の上昇は IgG4-RD の 100% で見られたが、iMCD では 36% であった。

肺生検でもシート状に配列する形質細胞浸潤はいMCD に特徴的で、88%に見られたが、IgG4-RD では 6%に見られるのみであった。また、iMCD ではアミロイド様の硝子化した線維化が高頻度に見られた。リンパ節生検と同様に IgG4 陽性細胞の浸潤に違いは見られず、一方で IgG4/IgG 陽性細胞比が IgG4-RD で有意に上昇していた。

iMCD の組織切片で IL-6 mRNA の in situ hybridization を行うと、1 例で血管内皮に発現が見られたが、他の症例は全例陰性であった。そこで、IL-6 mRNA に対する real-time PCR を行ったが、IL-6 の発現量は両疾患で差は見られなかった。

#### D. 考察

今回の比較研究で、IgG4-RD と iMCD の鑑別に有用な臨床病理所見が明らかとなった。患者年齢、罹患臓器の種類が臨床的には重要である。組織学的にはシート状の形質細胞浸潤が iMCD ではほとんどの症例で見られるのに対し、IgG4-RD では形質細胞の間にリンパ球が介在していた。この所見は背景にある病態の違いを反映していると考えられる。

IgG4-RD では plasmablast の expansion が指摘されており、組織中でもリンパ球と形質細胞の各成熟段階の細胞が増加していると考えられた。一方、iMCD は IL-6 により形質細胞分化が誘導されていると考えられており、形質細胞まで完全に成熟する傾向が強いと思われる。

血清 IgG4 の上昇は両者の鑑別に有用でないことが明らかとなった。血清 IgG4 濃度よりも IgG4/IgG 比の方が鑑別に有用である。また、組織でも同様で、IgG4 陽性細胞の浸潤は両疾患で見られるが、IgG4/IgG 陽性細胞比が両疾患の鑑別に有用であることが明らかとなった。

iMCD では IL-6 の上昇が見られるが、その産生細胞はこれまで明らかになっていない。今回の研究では 1 例で、血管内皮に IL-6 の発現が見られたが、組織中の IL-6 の発現量は両疾患で違いはなく、iMCD では IL-6 は罹患臓器外で産生されている可能性が示唆された。血液で循環している IL-6 がリンパ節や肺でリンパ組織の過形成を誘導しているのかもしれない。

#### E. 結論

IgG4-RD と iMCD の鑑別には年齢、罹患臓器の種類、血清 IgG4/IgG 比、シート状の形質細胞浸潤、IgG4/IgG 陽性細胞比が有用であると考えられた。iMCD では IL-6 は局所では過剰産生されておらず、循環するサイトカイ

ンが肺やリンパ節でリンパ組織の過形成を促している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

報告事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Otani K, Inoue D, Fujikura K, Komori T, Abe-Suzuki S, Tajiri T, Itoh T, Zen Y. Idiopathic multicentric Castleman's disease: A clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease. Oncotarget (in press).

2. 学会発表

なし

H. 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