

IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の病理学的鑑別

分科会長 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。また、IL-6 が病態形成に関与していることからヘプシジンが活性化され、貧血を引き起こすと考えられる。そこで IgG4 関連疾患と形質細胞型キャッスルマン病のリンパ節病変を用いて、組織中の IgA 発現を免疫染色ならびにヘモジデリン沈着の検索を行った。その結果、形質細胞型キャッスルマン病において優位に IgA 陽性細胞の増加と高度のヘモジデリン沈着を認めた。病理学的に免疫染色で IgA 発現の差異、さらにヘモジデリン沈着の有無を検索す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、病理所見や臨床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。またヘモジデリン沈着についても検討がなされていない。そこで今回我々は、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

自施設における検体ファイルから、IgG4 関連疾患患者と形質細胞型キャッスルマン病のリンパ

節病変を抽出して検討した。

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、 $4\ \mu\text{m}$ 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±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関連疾患とキャッスルマン病の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、キャッ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。

キャッ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) ($P<0.001$)。

またヘモジデリンについても、形質細胞型キャ

ッスルマン病の方がIgG4関連リンパ節症よりも優位にヘモジデリン沈着を認めた。

C. 考察

IgG4関連疾患とキャッ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ッ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。また、ヘモジデリン沈着が目立つ場合もIgG4関連疾患を否定する重要な所見になり得ると考えられる。

形質細胞型キャッスルマン病は血清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。形質細胞型キャッ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。また、IL-6は鉄代謝のnegative regulatorであるヘプシジンを活性化するため、これによってマクロファージに時による鉄代謝が滞り、高度にヘモジデリン沈着が起こるものと考えられる。

D. 結論

IgA免疫染色による陽性細胞数のカウントならびにヘモジデリン沈着の所見は、IgG4関連疾患とキャッ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. Han Y, Igawa T, Ogino K, Nishikori A, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Hemosiderin deposition in lymph nodes of patients with plasma cell-type Castleman disease. *J Clin Exp Hematop*. 2020 Feb 8. doi: 10.3960/jslrt.19037.
2. Oka A, Ninomiya T, Fujiwara T, Takao S, **Sato Y**, Gion Y, Minoura A, Haruna SI, Yoshida N, Sakuma Y, Izuhara K, Ono J, Taniguchi M, Haruna T, Higaki T, Kariya S, Koyama T, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kidoguchi M, Nishizaki K, Fujieda S, Okano M. Serum IgG4 as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2020 Jan 14. pii: S1323-8930(19)30201-1. doi: 10.1016/j.alit.2019.12.004.
3. Koyama T, Kariya S, **Sato Y**, Gion Y, Higaki T, Haruna T, Fujiwara T, Minoura A, Takao S, Orita Y, Kanai K, Taniguchi M, Nishizaki K, Okano M. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019 Apr; 68(2): 216-224. doi: 10.1016/j.alit.2018.09.002.
4. 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.
5. 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ッ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