

# IgG4関連疾患

松井祥子

## 【要旨】

IgG4疾患は、高IgG4血症と共に、全身の諸臓器に腫大や結節、肥厚性病変を認め、組織所見ではリンパ球、IgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化が生じる疾患と定義されている。涙腺、唾液腺、膵臓、後腹膜、腎臓、前立腺、リンパ節、などに病変を認めることが多いが、まだその病因は明らかでない。一方、サルコイドーシスの肉芽腫性病変も、肺、眼、心臓、皮膚、神経・筋、肝・脾、腎、リンパ節など全身の臓器に及ぶことが知られている。両疾患は、その病理所見や病態が全く異なるものの、肺門・縦隔リンパ節腫大を認め、ステロイド反応性が良好、時に病変の自然消褪がある、などの臨床的特徴に類似点が見られる。サルコイドーシスの病因が解明されつつあるように、本疾患においても、病因や病態の解明が望まれる。

[日サ会誌 2015; 35: 47-49]

キーワード：IgG4関連疾患、サルコイドーシス

## Outline of IgG4-related Disease

Shoko Matsui

Keywords: IgG4-related disease, sarcoidosis

### 1. はじめに

IgG4関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) とは、血清IgG4の上昇、病変部組織へのIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とする全身性疾患である。

本疾患は、2001年に本邦のHamano, Kawaらが、自己免疫性膵炎 (Autoimmune pancreatitis: AIP) において、血清IgG4の上昇を認めたと報告したことに始まる<sup>1)</sup>。2003年、Kamisawaらは、AIPの膵外病変においても同様のIgG4陽性形質細胞浸潤が認められることを報告し、全身疾患としての概念を世界で初めて提唱した<sup>2)</sup>。その後、ミクリツ病 (Mikulicz's disease)、後腹膜線維症、間質性腎炎、肺炎症性偽腫瘍などの疾患においても、同様に血清IgG4高値と病変組織へのIgG4陽性形質細胞浸潤がみられることが判明し、全身性疾患としての概念が、議論されるようになった。

2009年、厚生労働省難治性疾患対策事業「IgG4関連全身性硬化性疾患の診断法と治療法の開発に関する研究」班 (岡崎班) と「新規疾患、IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」班 (梅原班) が本疾患に関する疾患概念を統一し、本疾患の名称を「IgG4関連疾患」と決定した。また診断基準作成の作

業に着手し、2011年にわが国から「IgG4関連疾患包括診断基準2011」を提唱した (Table 1)<sup>3,4)</sup>。同時期に開催されたポストン国際シンポジウムでは、これまでいろいろな病名で診断されていたIgG4関連疾患の臓器病変の名称や各臓器の病理所見について議論されたが、我が国の研究者が、それらのコンセンサス作成に大きく寄与した<sup>5,6)</sup>。

### 2. IgG4関連疾患の病変

本疾患の初発症状は、涙腺や唾液腺腫大に伴うドライアイ・ドライマウス、膵腫大に伴う腹痛や閉塞性黄疸、後腹膜病変による水腎症症状など、各臓器の肥厚性・閉塞性病変に伴う諸症状であることが多い (Table 2)。またこれらの症状に先行して、鼻・副鼻腔炎、気管支喘息などのアレルギー症状を認める事がある。膵臓、腎臓、呼吸器病変は、中高年の男性に好発すると報告されているが、涙腺、唾液腺病変は女性にも多く認められる。

高IgG4血症 (135 mg/dL以上) はほぼ必発であるが、血清IgG4の上昇は、本疾患以外にも認められることが報告されている。特にCastleman病や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss病) では高値のことが多く、アトピー性皮膚炎や関節リウマチなどの膠原病疾患でも上

富山大学保健管理センター

Health Administration Center, University of Toyama

著者連絡先：松井祥子 (まつい しょうこ)  
〒930-8555 富山県富山市五福3190  
富山大学保健管理センター  
E-mail: smatsui@med.u-toyama.ac.jp

\*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. IgG4関連疾患包括診断基準2011（厚生労働省 岡崎班・梅原班）（文献3, 4より引用）

【概念】

IgG4関連疾患とは、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては脾臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。

病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全などに重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

【臨床診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。

2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dL以上）を認める。

3. 病理組織学的に以下の2つを認める。

① 組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。

② IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

上記のうち、1) + 2) + 3) を満たすものを確定診断群 (definite)、1) + 3) を満たすものを準確定群 (probable)、1) + 2) のみを満たすものを疑診群 (possible) とする。

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）や類似疾患（Sjögren症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜線維症、Wegener肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss症候群など）と鑑別することが重要である。

本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準により診断が可能である。

Table 2. IgG4関連疾患の病変と症状

IgG4関連疾患の臓器病変	初発症状
下垂体炎	多飲、多尿
涙腺炎	涙腺腫大
顎下腺炎	顎下腺腫大、口渇
肺炎・胆管炎	腹痛、黄疸
後腹膜線維症	背部痛、浮腫、腎機能障害
尿細管間質性腎炎	腎機能障害、画像の異常所見
前立腺炎	排尿障害

昇を認める事がある。

好発病変は、涙腺・唾液腺、脾臓、胆管、腎臓、後腹膜などであるが、これらの病変に共通する特徴として、

①腫大や結節、肥厚性病変である、②病変部位にはリンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を認める、

③時に臓器の機能不全を伴うが、副腎皮質ステロイドホルモン薬（以下、ステロイド）治療に良好に反応する、などが挙げられる。しかし本疾患の存在そのものが今まで認識されてこなかった理由は、各臓器病変が包括診断基準に掲げた類似疾患や悪性腫瘍との鑑別が難しいことを示している。したがって本疾患の診断にあたっては、注意深い問診と病変部位の組織による確実な診断を可能な限り行うことが望まれる。

3. IgG4関連疾患の呼吸器病変

呼吸器病変は無症状で、全身精査の段階で指摘される事が多い。筆者等が報告したIgG4関連疾患の胸部CT所見のまとめをTable 3に示す<sup>7)</sup>。縦隔リンパ節腫大、気管支壁気管支血管束肥厚、小葉間隔壁肥厚、結節などを認め、サルコイドーシスと同様に、広義間質を主座とした分布をとると考えられる。

病理所見も、画像所見と同様の分布を示し、病変部位

にはリンパ球、形質細胞の著明な浸潤を認め、IgG4/IgG 陽性形質細胞比は40%以上である。結節性病変では、Storiform fibrosis（花筵状線維化）を伴う線維化や閉塞性動脈炎が認められる。しかし経気管支生検による検体では、量が少ないため診断に苦慮することも多い。

IgG4陽性細胞はサルコイド反応の様に、悪性疾患などにも認められることがあるため、十分な鑑別を行った上での診断が望まれる。なお、最近IgG4関連呼吸器疾患の診断基準が報告されたので、本基準を参照にした診断が望まれる<sup>8)</sup>。

4. IgG4関連疾患とサルコイドーシス

IgG4関連疾患では、画像上高率に縦隔リンパ節腫大を伴い、眼・唾液腺病変、表在リンパ節腫大、腎病変、ガリウムシンチグラフィの集積像などを認める<sup>9)</sup>。サルコイドーシスにみられる病変と表現形が類似しているため、診断に際して注意が必要である。自験例では、血清IgG4測定が保険適応になる以前に、IgG4関連疾患を臨床的にサルコイドーシスと診断して経過観察していた症例があった。

検査所見では、両疾患ともガンマグロブリンやsIL-2Rの上昇を認め、CRPなどの炎症所見に乏しいが、サルコイドーシスでは血清IgG4上昇はなく、IgG4-RDは血清ACE上昇を認めないので、血清学的なアプローチで鑑別は可能である。またIgG4関連疾患の肺胞洗浄液所見では、リンパ球増多を認めても、サルコイドーシスに特徴とされるCD4/8比は上昇しない（Table 4）<sup>10-12)</sup>。

なおIgG4関連疾患では、血清IgG、IgG4の上昇と共に、血清IgEの上昇を認めることが多い。IgG4関連疾患では病変局所のTh2反応が報告されており、Th1優位で肉芽腫を形成するサルコイドーシスとは、基本的に異なった病態である。

Table 3. IgG4関連疾患の胸部CT所見 (文献7より引用)

CT findings	N=18
hilar and mediastinal lymphadenopathy	18 (100%)
thickening of bronchial wall/brochovascular bundles	16 (89%)
thickening of interlobular septa	10 (56%)
nodules	10 (56%)
subpleural consolidation	6 (33%)
peribronchovascular consolidation	4 (22%)

Table 4. IgG4関連疾患とサルコイドーシスの検査所見 (文献11より引用改変)

	IgG4-RD (n = 6)	Sarcoidosis (n = 49)
sIL-2 (U/mL)	1,037 ± 462	893 ± 194
IgG4 (mg/dL)	1,004 ± 354	46.8 ± 28.7
ACE (U/L)	13.8 ± 2.3	23.4 ± 12.4
BALF Lym (%)	45.5 ± 7.9	44.6 ± 19.7
BALF CD4/8	3.2 ± 1.4	7.2 ± 8.2

IgG4-RD; IgG4-related disease, sIL-2; soluble interleukin-2 receptor, ACE; angiotensin-converting enzyme, BALF; bronchoalveolar lavage, Lym; lymphocyte

## 5. 治療

IgG4関連疾患は、ステロイドへの良好な反応が特徴であり、またステロイド治療は第一選択薬である<sup>13)</sup>。自己免疫性膵炎では、経口Prednisolone 0.6 mg/Kg/日を初期投与量として漸減し、維持量5-7.5 mg/日で1-3年間の維持療法が行われるが、他の臓器病変での治療量はまだ十分に検討されていない。治療後の再燃を認めやすいこと、サルコイドーシスのように時に自然寛解例が見られること、などから症例毎に症状や臓器障害の程度に応じて、ステロイド治療が行われているのが現状である。

最近、特に米国では抗CD20抗体であるrituximabの投与が試みられ、有効な成績が得られている<sup>14)</sup>。医療経済性などの課題もあるが、ステロイド以外に選択可能な治療方法として、今後本邦でも検討が必要と考えられる。

## 6. おわりに

IgG4関連疾患を概説した。IgG4関連疾患の歴史はまだ浅いため、本疾患の全体像の把握には、長期にわたる観察が必要である。複数の臓器病変が異時性に発症する原因や、治療介入した後の予後などについて、今後の研究の発展が望まれる。

本報告の要旨は、第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会シンポジウム(2014年11月2日、新潟市)で発表した。

## 引用文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 732-8.
- 2) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003; 38: 982-4.
- 3) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical enti-

ty, IgG4-related disease (IgG4RD); general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 1-14.

- 4) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 他. IgG4関連疾患包括診断基準2011. 日内会誌. 2012; 101: 795-804.
- 5) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25: 1181-92.
- 6) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3061-7.
- 7) Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. *Respirology.* 2013; 18: 480-7.
- 8) 松井祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 他. 第54回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム報告 IgG4関連呼吸器疾患の診断基準. *日呼吸誌.* 2015; 4: 129-31.
- 9) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol.* 2010; 76: 228-38.
- 10) Matsui S, Taki H, Shinoda K, et al. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 31-9.
- 11) Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, et al. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90: 194-200.
- 12) Yamamoto H, Yasuo M, Ito M, et al. Clinical features of central airway involvement in autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J.* 2011; 38: 1233-6.
- 13) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; 58: 1504-7.
- 14) Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2012; 91: 57-66.

