

## 総説

## IgG4関連疾患

平松万尚<sup>1)</sup>, 浅野 基<sup>1)</sup>, 松下公紀<sup>1)</sup>, 三好智子<sup>1)</sup>, 中村好男<sup>1)</sup>,  
水島孝明<sup>1)</sup>, 小出典男<sup>1)</sup>, 片岡仁美<sup>2)</sup>, 越智浩二<sup>2)</sup>, 光延文裕<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>岡山大学病院総合診療内科, <sup>2)</sup>岡山大学医療教育統合開発センター,

<sup>3)</sup>岡山大学病院三朝医療センター

**要旨:** IgG4関連疾患は21世紀になって提唱された新しい疾患である。組織学的にはIgG4陽性形質細胞やリンパ球浸潤が涙腺, 唾液腺, 後腹膜, 膵臓, 胆管などで起こり, 臨床的にはMikulicz病, 後腹膜線維症, 自己免疫膵炎, 糖尿病, 原発性硬化性胆管炎類似の胆管病変などを呈する全身性疾患であり, ステロイド治療に対する良好な反応性を認める。その診断基準は確立されておらず, われわれは, 血清IgG4の高値, 本疾患に特徴的な臓器の障害 (唾液腺, 涙腺, 膵臓, 後腹膜), 組織学的にIgG4陽性形質細胞とリンパ球の浸潤の確認, の3項目のうち2項目以上認めれば, IgG4関連疾患とするという診断基準を提言する。

**キーワード:** IgG4関連疾患, 自己免疫膵炎, Mikulicz病, 後腹膜線維症

患の診断基準を本稿では提案する。

## はじめに

IgG4関連疾患はIgGのサブクラスの一つであるIgG4が血清中で高値を示し, IgG4陽性形質細胞やリンパ球が膵臓, 涙腺, 唾液腺, 後腹膜, 腎臓などに浸潤し, 臓器の腫大や炎症や組織の線維化を来たす全身性疾患として近年注目されている疾患である。病変が多臓器に及ぶことや疾患の統一した概念や診断基準は確立されていない。しかしながら, 岡山大学病院総合診療内科では初めて経験したのが2005年8月であるにもかかわらず, 2年以上経過した2007年10月現在10例近くのIgG4関連疾患を経験し, それほど稀な疾患ではないと著者らは考えている。IgG4関連疾患の概念の普及が進めば, さらに症例が増えることが想定され, その症例の蓄積が本疾患の本態を明らかにしていくものと考えている。現時点までのIgG4関連疾患の種々の臓器での病変を総説し, IgG4関連疾

## 自己免疫膵炎からIgG4関連疾患へ

IgG4関連疾患の存在が着目されたのは自己免疫膵炎の症例の蓄積およびその解析によるところが多い。自己免疫膵炎が初めて報告されたのは1961年Sarlesら<sup>1)</sup>が高ガンマグロブリン血症を伴った膵炎例を報告し, その発症機序に自己免疫の関与が示唆された。Nakanoら<sup>2)</sup>は1978年に両側上眼瞼, 顎下腺腫脹を初発症状とし, ステロイドが著効した膵炎を報告しているが, この症例こそ, IgG4関連疾患の膵病変の典型例であると考えられる。その後, 1991年Kawaguchiら<sup>3)</sup>が原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis, PSC) の1例で隣にlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) の病変があることを報告している。その組織像はリンパ球・形質細胞の浸潤を伴う著明な線維化があるにもかかわらず, 膵管

上皮は比較的正常に保たれており、その所見は自己免疫膵炎と一致する。

1992年には土岐ら<sup>4,5)</sup>は膵管が全体に細く不整な膵管像を示す特殊な病変を「びまん性膵管狭細型慢性膵炎」として特殊型慢性膵炎として報告し、そのような症例がステロイド治療に反応し、自己免疫の関与を示唆する報告がなされた<sup>6)</sup>。このような背景の中、自己免疫膵炎の症例の報告も相次ぎ、日本膵臓学会は2002年自己免疫膵炎診断基準を提唱した<sup>7)</sup>。

その後の検討により、自己免疫膵炎には高頻度に血清IgG4が高値を示すことが明らかになり<sup>8)</sup>、膵以外にも、胆道、涙腺、唾液腺、後腹膜などにも病変を認め、膵を含むそれらの臓器の免疫組織染色でIgG4陽性形質細胞およびCD4ないしCD8陽性Tリンパ球がびまん性に浸潤していることが明らかになった<sup>9,10)</sup>。そこでIgG4関連疾患という疾患概念が提唱され、自己免疫膵炎はIgG4関連疾患という全身性疾患の膵病変であると推定された<sup>10)</sup>。同時に自己免疫膵炎の診断基準も2006年厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会<sup>11)</sup>によって、その診断基準の改訂を提言された。

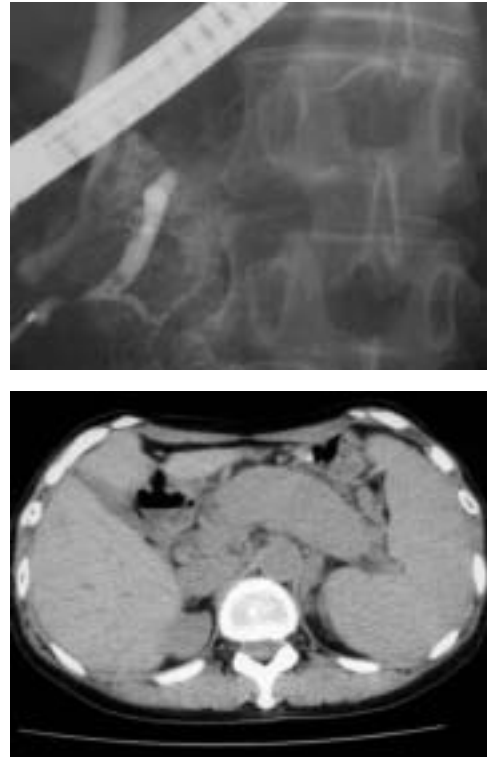
### IgG4関連疾患の膵病変

IgG4関連疾患の膵病変の特徴は膵管の狭細像と膵のソーセージ状の腫大である(図1)。組織像ではリンパ球・形質細胞を主とする細胞浸潤と線維化を特徴とし、膵管狭細像は膵管周囲の細胞浸潤によって生じる。

自己免疫膵炎の疾患概念の普及とともに、自己免疫膵炎の長期経過についての検討がなされている。Kitanoら<sup>12)</sup>は自己免疫膵炎の剖検膵で、膵腺房細胞の萎縮と間質の線維化を認め、慢性膵炎の類似の組織像が得られた報告している。また、ステロイドの有効性が確認され、ステロイド投与により膵腫大の改善や膵管狭細像の改善が認められる一方、ステロイド治療後のlong-term outcomeも検討されつつあり、膵石の出現や膵実質の萎縮などの慢性膵炎に特徴的な所見を認めた例もあり<sup>13,14)</sup>、一部の自己免疫膵炎が慢性膵炎の早期病

変である可能性も考えられ<sup>15)</sup>、今後の検討が必要である。膵癌との鑑別に血清IgG4値が有用であるとする報告もあるが、血清IgG4高値の膵癌例も報告されており<sup>16)</sup>、膵癌との鑑別は画像診断を中心に総合的に判断する必要がある。

図1 膵管の狭細像(上)と膵のソーセージ状腫大(下)



### IgG4関連疾患の胆道系病変

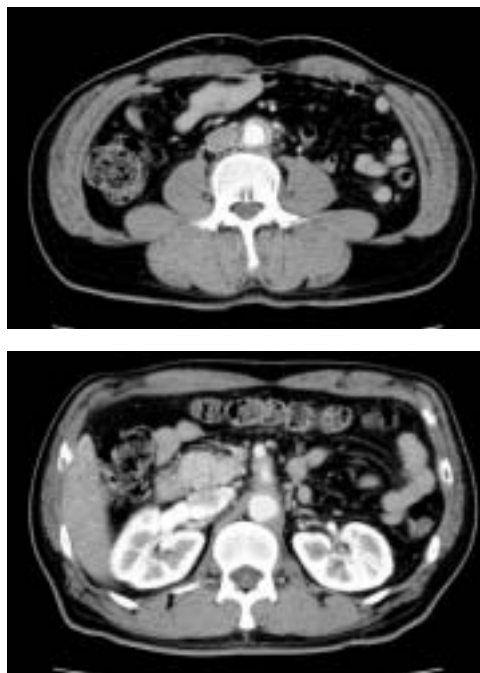
自己免疫膵炎にはPSCを合併するとされていたが、発症年齢、症状、治療経過などがPSCと自己免疫膵炎に合併する胆管病変とでは明らかに異なり、両者が異なる病態であることが明らかになってきた<sup>17)</sup>。自己免疫膵炎に合併する胆管狭窄はPSCの合併ではなく、IgG4関連疾患のPSC様胆管病変とするのが妥当である。PSCが閉塞性黄疸で発症することが多いのに対し、軽度の肝障害が診断の端緒となる症例が多いとされる<sup>17)</sup>。治療に対する反応性も大きく異なり、PSCは進行性で肝不全に至る例や、胆管癌を合併する例があるのに対し、

IgG4関連疾患の胆道病変はステロイドに良好に反応する。両者の鑑別には血清IgG4の測定が有用である。IgG4関連疾患の胆管病変の合併頻度は40%程度である<sup>18)</sup>。胆嚢ではIgG4関連疾患では胆嚢壁の肥厚が25%程度認められる<sup>18,19)</sup>。ステロイド投与により改善が認められる。

### IgG4関連疾患の後腹膜病変

後腹膜線維症は後腹膜の線維化と炎症を呈し、その成因は約70%が原因を特定できない特発性であるが、一部自己免疫の関与が想定されている症例がある。通常は尿路閉塞による水腎症を呈することがあるが、IgG4関連疾患では隣に対する画像診断で偶然発見されることが多く、大動脈や上腸間膜動脈周囲の線維化にとどまっておらず、軽症例が多い<sup>18)</sup>。(図2) 多くは隣病変と同時発症だが、後腹膜線維症が隣病変に先行する例や、後発する例も報告されている<sup>20)</sup>。

図2 後腹膜線維症(大動脈, 上腸間膜動脈周囲の線維化)



### IgG4関連疾患の唾液腺, 涙腺病変

1892年にMikuliczが両側唾液腺, 涙腺の腫脹を来たす症例を報告して以来, 同様な病態をMikulicz病と称するようになったが, 1950年代以降はSjogren症候群の一亜型とされてきた。最近このMikulicz病がIgG4関連自己免疫疾患であるとの報告が相次いでいる<sup>21,22)</sup>(図3)。その根拠としては血清IgG4が高値であること, Sjogren症候群で認められる自己抗体(SS-A, SS-B)が陰性であること, ステロイド治療に対して良好な反応性を示すことなどが挙げられる。

図3 顎下腺の腫大



### その他の臓器病変

上述の臓器以外にもIgG4関連疾患では, 間質性肺炎<sup>23,24)</sup>, 間質性腎炎<sup>25)</sup>, 十二指腸乳頭<sup>18,26)</sup>, 隣周囲のリンパ節腫脹<sup>19,27)</sup>, 肺門リンパ節<sup>27)</sup>, 血小板減少<sup>28,29)</sup>, 頸静脈孔に腫瘤を形成し種々の脳神経症状を呈する<sup>30)</sup>など全身臓器の病変が報告されている。

### IgG4関連疾患の診断基準の提言

IgG4関連疾患の診断基準は確立されてはいない。血清IgG4が低値でも, 免疫組織染色でIgG4陽性形質細胞が組織的に証明される例があり, 血清IgG4の上昇のみで, IgG4関連疾患であると診断するのは危険である。組織学的な証明が重要であ

るが、膵組織の採取は容易ではない。IgG4関連疾患は全身疾患であるため、口唇やVater乳頭での生検で組織学的に証明できるとの報告があり<sup>31)</sup>、現在、われわれは口唇生検やVater乳頭での生検の成績を検討している。このような背景のもとで、われわれは以下のIgG4関連疾患の診断基準(案)を提言したい(表1)。今後この診断基準の妥当性を症例の蓄積を通して検討を行っていく予定である。

表1 IgG4関連疾患診断基準案

IgG4関連疾患診断基準(案)

1. 血清IgG4の高値(135mg/dl以上)
2. IgG4関連疾患で特異性の高い臓器(涙腺、唾液腺、膵臓、後腹膜)の異常
3. 組織学的にIgG4陽性形質細胞とリンパ球浸潤の確認

以上の3項目のうち、2項目以上合致すれば、IgG4関連疾患と診断する。

## 最後に

IgG4関連疾患は21世紀になって確立された新しい全身性疾患であるが、本疾患は決して稀な疾患ではない。その疾患概念や診断基準を確立することは本疾患の診断を容易にし、IgG4関連疾患の症例の蓄積により、本疾患の本態の詳細が明らかになると考え、本稿を投稿した。

## 文献

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas - an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 6 : 688 - 698, 1961.
2. Nakano S, Takeda I, Kitamura K, et al. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. *Am J Dig Dis* 23 (Supple) : 75S - 79S, 1978.
3. Kawaguchi H, Koike M, Tsuruta K, et al : Lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis with cholangitis : a variant of primary sclerosing cholangitis extensive involving pancreas. *Hum Pathol* 22 : 387 - 395, 1991.
4. 土岐文武, 磯部嘉憲, 上野恵子, 他 : びまん性に膵管の狭細化を示す慢性膵炎例の検討. *日消誌* 99 : 236, 1992.
5. Toki F, Kozu T, Oi I, et al : An usual type of chronic pancreatitis showing irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP - A report of four cases. *Endoscopy* 24 : 640, 1992.
6. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al : Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40 : 1561 - 1568, 1995.
7. 自己免疫膵炎2002(日本膵臓学会 2002) : 自己免疫膵炎診断基準検討委員会. *膵臓* 17 : 2002.
8. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. : High serum IgG4 concentration in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344 : 732 - 738, 2001.
9. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. : A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38 : 982 - 984, 2003.
10. 神澤輝実, 桑田 剛, 陳 鵬羽, 他 ; 自己免疫性膵炎とIgG4関連硬化性疾患. *胆と膵* 26 : 769 - 771, 2005.
11. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班, 日本膵臓学会 : 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006. *膵臓*, 21 ( 5 ) : 395 - 397, 2006.
12. Kitano Y, Matsumoto K, Chisaka K, et al. : An autopsy case of autoimmune pancreatitis. *JOP*. 2007 Sep 7 ; 8 ( 5 ) : 621 - 7.
13. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. : Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006 ; 45 : 497 - 501.
14. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. : Treating patients with autoimmune pancreatitis :

- results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005 ; 5 : 234 – 8 .
15. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, et al. : Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 932 – 7 .
16. Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al. : Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 14 ; 12 (38) : 6225 – 8 .
17. 中沢貴宏, 大原弘隆, 佐野 仁, 他 : 自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎 - 原発性硬化性胆管炎と比較して - . *胆と膵* 26 : 751 – 759, 2005.
18. 平野賢二, 谷口 誠, 田川一海, 他 : 自己免疫性膵炎の膵外病変. *胆と膵* 26 : 761 – 768, 2005.
19. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. : Autoimmune pancreatitis : imaging features. *Radiology* 233 : 345 – 352, 2003.
20. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359 : 1403 – 1404, 2002.
21. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. : Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 33 : 432 – 433, 2004.
22. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. : Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 44 : 227 – 234, 2005.
23. Taniguchi T, Ko M, Seko S et al. : Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 53 : 770, 2004.
24. 本麻 元, 竹内和男, 奥田近夫, 他 : 合併症・随伴疾患B. 胆管病変. 自己免疫性膵炎 概念と病態 up to date. 91, 土岐文武, 岡崎和一編集, 診断と治療社, 2001.
25. Takeda S, Haratake J, Kasai T et al. : IgG4-associated idiopathic tubulointestinal nephritis complication autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 474 – 476, 2004.
26. Unno H, Saegusa H, Fukushima M et al. : Usefulness of endoscopic observation of the main duodenal papilla in the diagnosis of sclerosing pancreatitis. *Gastreintest Endosc* 56 : 880 – 884, 2002.
27. Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. : Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 27 : 20 – 25, 2003.
28. 瀬古修二, 谷口孝夫, 西川浩史, 他 : 自己免疫性の血小板減少を合併したいわゆる自己免疫性膵炎の1例. *Gastroenterol Endosc* 42 : 192 – 197. 2000.
29. Nakamura A, Funatomi H, Katagiri A, al. : A case of autoimmune pancreatitis complicated with immune thrombocytopenia during maintenance therapy with prednisolone. *Dig Dis Sci* 48 : 1968 – 1971, 2003.
30. 石原久司, 片岡仁美, 平松万尚, 他 : 多発性脳神経麻痺で発症したIgG4関連疾患の1例. 第97回日本内科学会中国地方会 2007年11月 於 岡山市.
31. Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. : Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis : a prospective study using IgG4-immunostaining. *World J Gastroenterol*. 2006 Apr 7 ; 12(13) : 2031 – 3 .



## IgG4-related disease

Kazuhisa Hiramatsu<sup>1)</sup>, Motoi Asano<sup>1)</sup>,  
Koki Matsushita<sup>1)</sup>, Tomoko Miyoshi<sup>1)</sup>,  
Sukio Nakamura<sup>1)</sup>, Takaaki Mizushima<sup>1)</sup>,  
Norio Koide<sup>1)</sup>, Hitomi Kataoka<sup>2)</sup>,  
Koji Ochi<sup>2)</sup>, Fumihito Mitsunobu<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>General Internal Medicine, Okayama University

<sup>2)</sup>Center for Development of Medical and Health  
care Education, Okayama University

<sup>3)</sup>Misasa Medical Center, Okayama University

IgG4-related disease is a new concept which was established in 21st century. Histologically, infiltrations of IgG4-positive plasma cells and lymphocytes occur in the lacrimal gland, salivary gland, retroperitoneum, pancreas, and

biliary tract. IgG4-related disease is a systematic disease presenting symptoms such as Mikulicz's disease, retroperitoneal fibrosis, autoimmune pancreatitis, diabetes and sclerotic cholangitis, and oral steroid therapy is effective. In this paper, we propose diagnostic criteria for IgG4-related disease that have not been established yet. If two (or more) of three following features are fulfilled, IgG4-related disease is diagnosed ; <sup>1)</sup>elevated levels of serum IgG4, <sup>2)</sup>involvement of organs which is characteristic in IgG4-related disease (salivary gland, lacrimal gland, pancreas and retroperitoneum), <sup>3)</sup>histological findings with IgG4-positive plasma cells and lymphocytes.

Key words : IgG4-related disease, autoimmune pancreatitis, Mikulicz's disease, retroperitoneal fibrosis