

## IgG4 関連疾患

佐藤 康晴\*, 吉野 正

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学 (腫瘍病理/第二病理)

### IgG4-related disease

Yasuharu Sato\*, Tadashi Yoshino

Department of Pathology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

#### はじめに

血清中の免疫グロブリン IgG4 は、IgG の中で 3～6% 程度のマイナーな成分であり、補体結合性もなく、それほど注目されてこなかったサブクラスである。しかしながら、2001 年に Hamano et al.<sup>1)</sup> が、自己免疫性膵炎患者の血清 IgG4 の異常高値と病変部に IgG4 陽性細胞が多数浸潤することを見出し、自己免疫性膵炎の特徴的な所見であることを報告した。その後も自己免疫性膵炎やそれに関連する多彩な膵外病変 (ミックスリッツ病, 後腹膜線維症など) も報告され、現在では IgG4 関連疾患などの名称で呼ばれるようになった<sup>2-7)</sup>。

最近の研究により、これまで原因不明とされてきた全身諸臓器における形質細胞浸潤を主体とする腫瘤形成性炎症の多くが、この IgG4 関連疾患であることが判明してきた (表 1)。IgG4 関連疾患の大きな特徴は、その多くの例でステロイドが著効することである。涙腺や唾液腺を侵す例 (ミックスリッツ病) では、同部の腫脹を特徴とするが、ドライアイやドライマウスといったシェーグレン

表 1 全身諸臓器における IgG4 関連疾患

• Pachymeningitis	• Autoimmune pancreatitis
• Hypophysitis	• Hepatitis
• Lacrimal gland lesion (Mikulicz's disease)	• Sclerosing cholangitis
• Sclerosing sialadenitis (Küttner tumor)	• Retroperitoneal fibrosis
• Thyroid gland	• Prostatitis
• Pulmonary lesions	• Inflammatory aortic aneurysm
• Mastitis	• Tubulointerstitial nephritis
	• Lymphadenopathy
	• Skin lesion

症候群に類似した乾燥症状もみられることがある。しかしながらシェーグレン症候群とは異なり、ステロイド投与によって外分泌機能が回復し、乾燥症状が改善されるという特徴がある<sup>4,5)</sup>。自己免疫性膵炎では画像的に膵癌との鑑別が問題となり、過去に外科的切除された例も少なくない。そのため、過剰治療を避けるためにも正確な診断を行うことは重要である。

病理組織学的には胚中心を伴うリンパ組織増生と形質細胞や好酸球の浸潤があり、多くの例で著明な線維化像が認められる。また、浸潤している形質細胞の多くが IgG4 陽性であることが重要である (図 1)。免疫染色で IgG4 と IgG の染色を行い、IgG4/IgG-陽性細胞比率が 40～50% 以上あると IgG4 関連疾患である可能性が高い。しかしながら、IgG4 関連疾患以外でも IgG4 陽性細胞が増加することが報告されており<sup>8)</sup>、血液データも併せて総合的に判断する

ことが望ましい。

#### IgG4 関連疾患とキャッスルマン病

IgG4 関連疾患は、しばしば所属リンパ節や全身性にリンパ節腫大を来すことがある。さらに多クローン性γグロブリン血症がみられ、組織学的にもキャッスルマン病に類似することが多い<sup>9)</sup>。そのため、これまでキャッスルマン病と診断されたリンパ節病変のなかには IgG4 関連のリンパ節腫大が多く含まれている可能性が示唆される。しかしながら、われわれの研究において、IgG4 関連リンパ節症とキャッスルマン病は明らかに異なった臨床病態を呈していることが判明した。IgG4 関連リンパ節症はキャッスルマン病に比して高齢者に多く、血清 IL-6 と CRP が有意に低く、キャッスルマン病で見られるような貧血、低アルブミン血症、低コレステロール血症もみられない<sup>9)</sup>。日本でのキャッスルマン病の多くはステロイドに反応するが、な

平成22年1月受理  
 \*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
 電話: 086-235-7150  
 FAX: 086-235-7156  
 E-mail: satou-y@cc.okayama-u.ac.jp

かにはステロイドに反応せず、予後不良な例も存在するため、「hyper IL-6 syndrome」であるキャスルマン病とは正確に鑑別診断することは重要である。

### IgG4 関連疾患と悪性腫瘍

IgG4 関連疾患は前述のごとく、ステロイド反応性の炎症性疾患群であるが、稀に悪性腫瘍との合併が報告されている<sup>8,10</sup>。われわれは眼付属器

領域 IgG4 関連疾患を背景に mucosa-associated tissue lymphoma (MALT lymphoma) が発生することを世界に先駆けて報告した<sup>10</sup>。その多くは涙腺を侵し、限局期病変が多いことが特徴である<sup>8</sup>。最近では自己免疫性膵炎を背景に悪性リンパ腫が発生したという報告もある<sup>10</sup>。また、膵癌においても病変部に多数の IgG4 陽性細胞の浸潤や血清 IgG4 が上昇する例が報告されている<sup>10</sup>。さらに

は IgG4 を産生する悪性リンパ腫も存在する<sup>11</sup>ため、血液データと画像検査のみで IgG4 関連疾患を診断することは危険であり、病理組織学的に確認することが必要であると思われる。

### IgG4 関連疾患の病因

現在のところ本疾患の病因は明らかにはなっていない。しかしながら、IgG4 関連疾患の病変部では Th2 関連サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) の発現が有意に増加し、さらには制御性 T 細胞 (Tregs) とともに炎症抑制性サイトカインである IL-10 や TGF- $\beta$  も増加していることが報告されている<sup>12</sup>。現段階ではこの IL-10 や TGF- $\beta$  などの Tregs サイトカインが Th2 の反応を制御している可能性が示唆されているが、なぜ IgG4 関連疾患で Th2 が優位になるかは現在のところはっきりとしたことはわかっていない。

IgG4 関連疾患では血清 IgE の増加や病変部で好酸球の浸潤が見られることが多い<sup>6,9</sup>。これらは Th2 サイトカインの増加によって起こるものと考えられ、さらに Th2 が産生する IL-4 と Treg が産生する IL-10 は B 細胞のクラススイッチを誘導し、IgG4 抗体の産生を促す作用がある。これらが病変部の IgG4 陽性細胞浸潤や血清 IgG4 の上昇に大きく関与していると考えられている。さらに Treg が産生する TGF- $\beta$  は強い線維化誘導サイトカインとして知られており、IgG4 関連疾患にしばしばみられる線維性硬化像の形成に大きく関与していると示唆される<sup>8,12</sup>。

これまで IgG4 はアレルギーや寄生虫疾患に関与することが多いとされてきた。気管支喘息でも IgG4 が上昇することもあるが、この場合 IgG4 は IgE の遮断抗体として働いているようである。従って IgG4 関

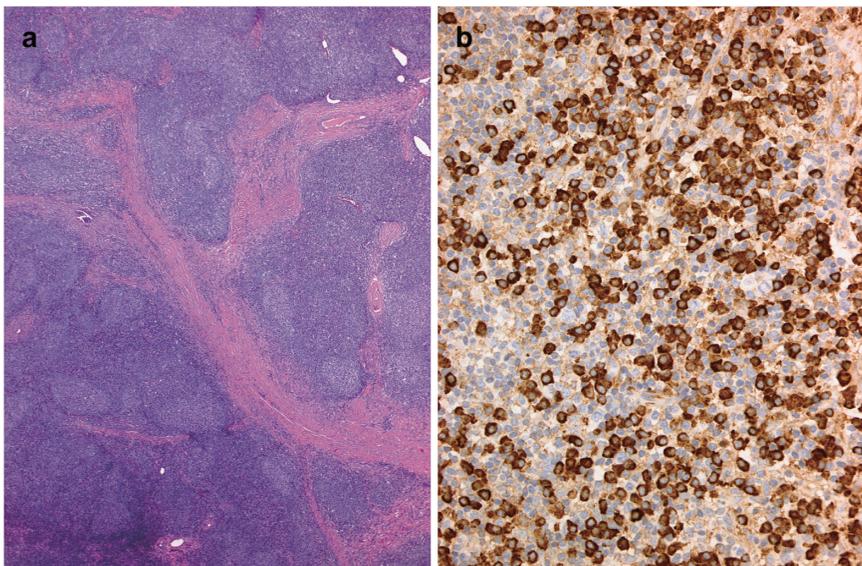


図1 IgG4 関連疾患の病理組織像

(a) 胚中心を伴うリンパ組織増生と隔壁のような線維性硬化像を認める。(HE 染色,  $\times 40$ ) (b) 浸潤している形質細胞の多くは IgG4 陽性である。(IgG4 免疫染色,  $\times 200$ )

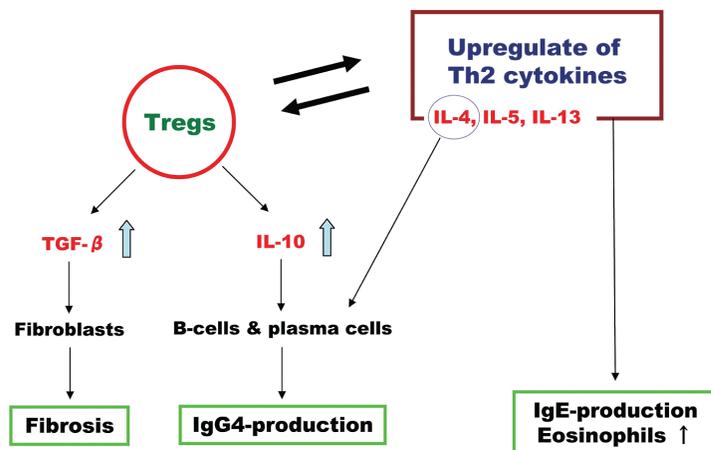


図2 IgG4 関連疾患の病態形成機序

連疾患では、その名称から「IgG4」そのものが病因かのような印象を受けるが、何らかの原因で Th2 免疫応答が upregulate し、それを制御するために IgG4 が増加しているのではないかと考えられており、IgG4 関連疾患の病体形成にアレルギー的な機序が関与している可能性が示唆されている。実際に IgG4 関連疾患々者の多くにアレルギー性鼻炎を併発していることが多いことも非常に興味深い<sup>6)</sup>。

### おわりに

IgG4 関連疾患はここ10年間で進展してきた新しい疾患概念であり、さらには全身諸臓器に病変が及ぶため各臨床科に関係する疾患である。臨床的に悪性腫瘍などとの鑑別がしばしば問題となるが、ステロイドが著効する例が多い。そのため本疾患を認識し、的確な診断をすることは重要である。

### 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, 732-738.
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* (2002) 359, 1403-1404.
- 3) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. : Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* (2003) 27, 1119-1127.
- 4) Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, et al. : Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev* (2005) 4, 195-200.
- 5) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. : Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (oxford)* (2005) 44, 227-234.
- 6) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. : Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* (2009) 68, 1310-1315.
- 7) Kamisawa T, Okamoto A. : IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* (2008) 14, 3948-3955.
- 8) Sato Y, Notohara K, Kojima M, et al. : IgG4-related disease : Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* (2010) in press.
- 9) Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. : Systemic IgG4-related lymphadenopathy : a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* (2009) 22, 589-599.
- 10) Sato Y, Ohshima K, Ichimura K et al. : Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* (2008) 58, 465-470.
- 11) Sato Y, Takata K, Ichimura K, et al. : IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. *Int J Hematol* (2008) 88, 428-433.
- 12) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. : Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* (2007) 45, 1538-1546.