

# IgG4 関連血管病変

笠島 里美

## 要 旨

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease; IgG4-RD) は、血清の IgG4 高値、組織での多数の IgG4 陽性の形質細胞浸潤と線維増生を特徴とする疾患群である。発見から 10 年以上経過し、全身ほぼ全ての臓器に発生しうる事や免疫異常が病因に関わる事等など、病態の理解も進んできた。

腹部大動脈瘤の一亜型に、動脈壁肥厚や炎症細胞浸潤が特徴的な炎症性腹部大動脈瘤がある。IgG4-RD が多中心性の繊維増殖性疾患の視点から、我々は炎症性腹部大動脈瘤の約半数が IgG4-RD である事を解明し、臨床病理像をまとめてきた。その後、心血管領域での IgG4-RD の探索を進め、大血管のみならず中型血管、冠動脈、大腿動脈等の末梢血管にまで発生することや、その多くが炎症性動脈瘤或いは動脈周囲炎を呈することも解明し、現在では IgG4 関連血管病変の概念が確立してきた。本稿では、頻度が高く、prototype となる IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤から説明し、胸部大動脈、中型動脈、心病変などについても、疾患概念、診断、臨床像、病理像、治療等の概略を示す。

## KEY WORDS

IgG4 関連疾患, 炎症性大動脈瘤, 動脈周囲炎

### はじめに

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease; IgG4-RD) は、血清の IgG4 高値、組織での多数の IgG4 陽性の形質細胞浸潤と線維増生を特徴とする疾患群である<sup>12)</sup>。本邦から、IgG4 関連自己免疫性膀胱炎が報告されて以来<sup>3)</sup>、IgG4-RD の疾患概念が浸透するにつれ、全身ほぼ全ての臓器に渡って発生する事が判明してきた。また、発見から 10 年以上経過し、当初の原因不明の免疫系の疾患という位置付けから、近年では病因・病態の解明も進みつつあり、治療法についても新たな知見が報告されている。

腹部大動脈瘤 (abdominal aortic aneurysm; AAA) とは、限局性に腹部大動脈径が拡大した状態を指し、近年、高齢化と共に増加傾向にある。その一亜型に、動脈壁肥厚や炎症細胞浸潤が特徴的な炎症性腹部大動脈瘤 (inflammatory AAA; IAAA) が指摘されており<sup>45)</sup>、発熱、腹痛、ESR 延長、CRP 上昇などの炎症所見を特徴とする。IAAA の病因については最初の報告以来、様々な仮説が挙げられてきた<sup>46)</sup>。また、特発性後腹膜線維症 (idiopathic retroperitoneal fibrosis; IRF) は境界不明瞭な線維性結合組織が大動脈や尿管を取り囲む疾患で<sup>7-10)</sup>、全身性の

線維性硬化性疾患との関連がいわれてきた<sup>8,9)</sup>。IAAA、IRF はいずれも線維増生や慢性炎症細胞浸潤が共通した組織像であり、両者を慢性大動脈周囲炎 (chronic periaortitis; CP) のスペクトラムの中で捉えるという意見も、IAAA の報告当初より提案されていた<sup>4,11,12)</sup>。一方で、病態や治療法が異なる為に、IAAA と IRF とは鑑別が必要とする意見もあった<sup>5)</sup>。即ち、IAAA は、動脈瘤径拡大の進行が致死的になるために、外科的治療を要し、IRF は無症状の場合は経過観察のみとなるが、水腎症などをきたす場合には症状緩和のためにステロイド治療が必要となる。

多中心性の繊維増殖性疾患の視点から、IRF が IgG4-RD の一つであるとの報告を契機に<sup>12,13)</sup>、我々は IRF と IAAA の組織学的な近縁性に着目し、IAAA の約半数が IgG4-RD である事を解明したことを端緒に<sup>14)</sup>、臨床病理像をまとめてきた。その後、心血管領域での IgG4-RD の探索を進め、大血管のみならず中型血管、末梢血管にまで発生することや、その多くが炎症性動脈瘤或いは動脈周囲炎を呈することも解明してきた。

本稿では、頻度が高く、prototype となる IgG4 関連

大血管病変から説明し、中型動脈、心病変などについても疾患概念、診断、臨床像、病理像、治療等の概略を示す。

## 1. IgG4 関連疾患

### 1-1) 疾患概念・病態

IgG4-RD は血清 IgG4 高値と組織における IgG4 陽性形質細胞の増殖、浸潤を特徴とし、全身の様々な臓器に線維性、腫瘍性、肥厚性病変を呈する慢性リンパ増殖性疾患である。全身臓器の病変が存在することから、IgG4 が関連した共通の全身性病態と捕えられるようになった。標的臓器は全身多岐に渡り、現在では Mikulicz 病、リーデル甲状腺炎、キュットナー腫瘍、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、縦隔線維症、炎症性偽腫瘍のほか、間質性腎炎、間質性肺炎、硬膜病変、下垂体疾患、心膜病変、動脈病変、前立腺炎の一部なども IgG4-RD として認識され<sup>12)</sup>その疾患概念は大きく広がってきている。

### 1-2) IgG4 とはなにか

本来ヒト免疫グロブリン IgG には構造的な違いから4つのサブクラスが存在し、IgG4 の占める割合は、通常3~5%と最も低い。IgG4 は、補体との結合能を有しない、Fc $\gamma$  受容体結合性を有しない、H鎖の分離が容易で別のH鎖と会合し、二重特異性のIgG分子を形成するといった他のIgサブクラスとは異なる特徴を有する。IgG4 は通常IgGが機能的に働く免疫複合体形成などの作用を有さず、他のIgGの補体結合やIgG受容体への結合を阻害することによる抗炎症作用を示すといわれる。この為、IgG4-RDの病態においては、IgG4自体が、攻撃性のある直接的な病原性抗体ではなく、寧ろ何らかの反応性産生物の可能性が高いと考えられている。

### 1-3) 臨床症状

IgG4-RDの発症年齢は60歳代にピークがあり、高齢男性に多い。臨床症状はIgG4-RDが存在する各臓器により異なる。即ち、線維化病変の偽腫瘍形成の場合には、悪性腫瘍との鑑別が問題になる(膵、肺)。線維炎症性病変による腺組織の破壊による機能障害(唾液腺、肝臓、腎臓等)、腫瘍による周囲組織の圧排障害(炎症性大動脈瘤、後腹膜線維症)や美容的な障害(眼領域等)がよく知られる。慢性炎症の持続から悪性腫瘍の発症頻度が高まることも、現在注目されている。

### 1-4) 検査所見

採血検査では、血清IgG4値が135mg/dL以上と高値を示すことが多いが、IgG4値が基準値を越えない例も

多数報告されている。また、高 $\gamma$ グロブリン血症、好酸球増多、高IgE血症を呈することが多く、低補体血症も約半数で認められる。

画像検査では、CTやPET-CT、MRI(magnetic resonance imaging)、ガリウムシンチなどで、障害される臓器に対応した部位での腫脹、腫瘍像などを認める。

### 1-5) 診断基準

包括診断基準は臨床症状、血液所見、病理組織所見の3項目から構成される<sup>15)</sup>。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、腫瘍、結節、肥厚性病変を認めることが前提となる。その上で、診断確定には、血清学的所見として高IgG4血症(135mg/dL以上)を認めること、生検を行い、病理組織学的所見として著明なリンパ球形質細胞浸潤、特徴的な花筈状線維化を認めると共に、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超えるといったIgG4陽性形質細胞浸潤が認められることが条件となる。

### 1-6) 治療

多くの症例で副腎皮質ステロイド治療が奏功し、早期の治療により臓器障害も改善し得るが、進行した病期においては線維化による障害は不可逆的であると報告される。良好なステロイド反応性を示す一方で、漸減とともに再燃しやすいという特徴もある。近年、ステロイド治療抵抗を示す難治例には免疫抑制薬や抗CD20抗体(リツキシマブ)の有効性が報告されている。

## 2. IgG4 関連 (大) 血管病変

### 2-1) 疾患概念

AAAの10-20%に、腹痛、腰痛、体重減少、尿路や腸管の通過障害、白血球増加、血沈の亢進などの炎症反応による臨床症状を示し、大動脈周囲の著明な線維化を伴うために手術が困難な一群が存在し、AAAの特殊な亜型としてIAAAは報告された<sup>1)</sup>(図1,2)。IAAAの病因については、粥腫性動脈硬化症の進行末期像或いは自己免疫疾患などと論議されてきたが、我々は10例のIAAAを解析し、組織学的にIgG4陽性の形質細胞浸潤が高度で、且つ血清IgG4が高値である症例を示し、IAAAの病因の一つがIgG4-RDであることを初めて提唱した<sup>14)</sup>(図3)。更にIAAAの症例を追加して検討を加え、IgG4関連IAAAはIAAAの半数程度を占め、AAAの2-5%がIgG4関連IAAAと考えられ、頻度は意外にも高いことが判明した<sup>16)</sup>。



図1. IAAA の造影 CT 像。動脈瘤周囲に厚い軟部組織があり、造影され、Mantle sign を示した (矢印)。



図2. IAAA の術中肉眼所見。動脈瘤周囲に白色調で光沢のある外観を呈し、周囲臓器との強固な癒着で剥離困難であった (矢印)。

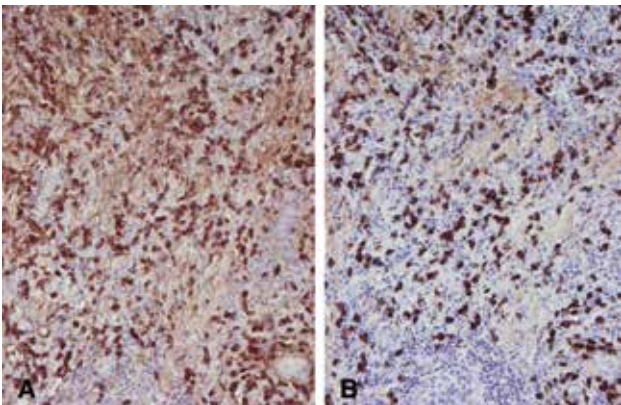


図3. IAAA の IgG (A), IgG4 (B) 免疫染色。外膜動脈瘤外膜の線維性肥厚部分には多数の IgG 陽性形質細胞浸潤があり、その大部分が IgG4 陽性細胞であった。

2 - 2) IgG4 関連 IAAA の臨床病態, 血清免疫的特徴  
発熱, CRP 陽性, 白血球高値などの炎症を反映した臨床症状は IgG4 関連 IAAA ではより高頻度に見られ, 特徴的である。動脈硬化性 AAA と比較して, IgG4 関連 IAAA はやや若年に発症し, 男性に多い。大動脈瘤径には両亜群に差はない。瘤の形状は紡錘形が多く, 嚢状動脈瘤の頻度は数%である。病歴では, IgG4 関連 IAAA では食物や薬物アレルギーを有する症例が多く, 気管支喘息, リウマチといったアレルギー性ないしは自己免疫性疾患の合併率も高い。IgG4 関連血管病変と他臓器の IgG4-RD との合併例の報告も多く, IgG4 関連 IAAA の診断に病歴は重要である。

血清学的に, IgG4 関連 IAAA では, 基本的に IgG4 高値であるが, それ以外に IgE 高値が特徴的である。IL-10 を介し, IgE と IgG4 には相互関係があり<sup>17)</sup>, IgE と IgG4-RD の病態との関連が推察されている<sup>18)</sup>。抗核抗体の陽性率が高く, 特に高力値 (320 以上) の抗核抗体陽性例がみられる。IgM, IgA はほぼ正常範囲内であり, SLE など他の自己免疫性疾患とは異なる性状である。低補体血症も約半数で報告されている。

### 2 - 3) IgG4 関連 IAAA の病理学的所見

IgG4 関連 IAAA では, 外膜のリンパ球形質細胞主体の炎症細胞浸潤, 動脈壁の線維性肥厚があり, リンパ濾胞の形成, 好酸球浸潤, 閉塞性静脈炎など, 他臓器の IgG4-RD で特徴といわれる組織像がよく見られる<sup>16)</sup>。神経周囲への炎症細胞浸潤も高頻度に観察される。リンパ球, 形質細胞の集簇像やリンパ濾胞が多数見られ, その分布は増生した結合組織内全体にほぼ一様である。増生する結合組織は均一な太さで, 花筵状繊維化という特徴的な配列をきたす。硝子化した太い結合組織が見られる事は少ない。肉芽腫は非常に稀である。IgG4 関連 IAAA の中には, 外膜肥厚がより厚く, 炎症細胞浸潤の減少に伴い線維化像のみが強く残り, 取り残されたような小型のリンパ濾胞が散在性に見られ, IgG4 陽性細胞数も減少している症例があり, 炎症が消退に向かう病態の IgG4 関連 IAAA と推察されている。

一方, IgG4 非関連 IAAA では, 粥腫性動脈硬化はより高度で, 内膜肥厚の程度も動脈硬化性 AAA と差がない。炎症細胞浸潤の程度は様々で不均一である。IgG4 関連 IAAA では好中球浸潤は殆ど見られないのに対して, IgG4 非関連 IAAA では, 多数の好中球浸潤が見られ, 鑑別点として重要である<sup>17)</sup>。高度の粥腫性動脈硬化を反映し, 中膜深部にまでコレステリン結晶や泡沫細胞が見られ, 出血やヘモジデリン沈着といった所見は, IgG4 非関連 IAAA をより示唆する。IgG4 の免疫染色標本で



は、反応性のリンパ濾胞辺縁の形質細胞にも IgG 陽性細胞は 10-30% 程度で陽性になるので、注意が必要である。IgG4 免疫染色では、IgG4 関連 IAAA で、リンパ濾胞以外の部位にも瀰漫性かつ広範に IgG4 陽性形質細胞が見られる。病理組織診断の際には、IgG4 陽性細胞の数だけでなく、HE 所見が IgG4 関連 IAAA に合致すること、臨床像、血清値などを考慮して総合的に診断する事が重要である。

#### 2 - 4) IgG4 関連 IAAA の病因・病態

一般にアレルギー疾患や自己免疫疾患は、T 細胞 subtype のバランス異常が病因であるといわれている。Helper T 細胞は、細胞性免疫を担当する Th1, 抗体産生などの液性免疫に関わる Th2 に分かれており、これら機能性 T 細胞に対し、抑制的に作用する制御性 T 細胞 (Regulatory T cell; Treg) もある。各 T 細胞 subtype はサイトカインにより、免疫系を調整する。唾腺液や膵臓発生の IgG4-RD では、Th2 優位、制御性 T 細胞優位のサイトカインバランス環境が確認されており、IL-10 産生から形質細胞浸潤、TGF- $\beta$  産生から線維化を起こす事なら、IgG4-RD の病態と合致する<sup>1)</sup>。我々は他臓器の IgG4-RD で病因として重要視されているサイトカインバランスについて、IgG4 関連 IAAA、非関連炎症性大動脈瘤、動脈硬化性大動脈瘤、解剖例を対象として検討したところ、IgG4 関連 IAAA に於いても、血清レベル、組織レベルで、Th2, Treg に関わるサイトカインとして IL-10, IL-13 の産生亢進が認められた<sup>19)</sup>。更に、IgG4 関連 IAAA では、血清レベル及び組織レベルで、IL-6 産生亢進もあった。IL-6 は炎症性マーカーの主軸をなすサイトカインであり、動脈硬化症や動脈瘤でも高値であり、特に高安病や巨細胞性血管炎などの血管炎症候群での産生亢進が言われている。IgG4 関連 IAAA における IL-6 産生亢進は、IgG4 関連 IAAA の血管炎としての側面を補填すると言え、IgG4 関連 IAAA における炎症所見や臨床症状と合致する<sup>19)</sup>。

IgG4-RD における免疫異常については、他臓器では、Th17 の関与、肥満細胞や Toll-like receptor に関わる自然免疫など更に多岐に渡った検討が始まっている。免疫異常を引き起こす trigger についても、様々な候補が挙げられ、臓器毎に異なる可能性も注目されている。IgG4 関連 IAAA においては、炎症を反映した臨床的特徴も示すため、慢性的に炎症を惹起する因子が候補となる。IAAA に関しては粥腫に関連した抗酸化 LDL 抗体や抗 ceroid 抗体が着目されてきており<sup>9,10)</sup>、破壊された内膜中膜から外膜へと漏出する血清中の何らかの抗原に対する慢性炎症は免疫異常を引き起こす trigger として有望で

ある。また、vaso vasorum の血管炎を引き起こす自己免疫疾患や<sup>9)</sup>、Chlamydia pneumonia, Cytomegalovirus などの常在菌による局所の慢性持続性炎症の関与も検討の必要がある<sup>21,22)</sup>。

#### 2 - 5) IgG4 関連 IAAA の治療

IgG4-RD は、ステロイド治療によく反応するため、IgG4 関連 IAAA においても、周囲との癒着軽減や症状緩和の為にステロイド治療が推奨されているが<sup>23)</sup>ステロイド投与量設定が難しく、瘤破裂の合併症が問題である<sup>24)</sup>。IgG4 関連 IAAA でのステロイド治療の臨床適応については今後の重要な課題の一つである。

IgG4 関連 IAAA では、瘤破裂の危険の回避のために、一般的には外科的治療が考慮される。大動脈瘤の外科的治療は、従来法の開腹手術に比較して患者負担が少ない血管内治療が主流となりつつある。血管周囲組織との癒着が強く、開腹手術が困難なことが多い IAAA でも、血管内治療の方がより適切であると考えられてきた。しかしながら、我々は IgG4 関連 IAAA への血管内治療例では、術後にも血清 IgG4 高値が持続し、動脈瘤径拡大・動脈周囲炎の増悪が生じる例が少なからずあることを報告し、完全治癒には開腹手術の方が優れていると、手術方法選択への警鐘を鳴らした<sup>25)</sup>。IgG4 関連 IAAA の手術後に増悪した動脈瘤径拡大や動脈周囲炎への治療方針は未だに確定しておらず、再手術やステロイド投与などの治療方法の基準作製が急務である。

### 3. IgG4 関連血管病変の疾患概念の広がり

#### 3 - 1) IgG4 関連胸部大動脈病変

大動脈瘤は AAA が大部分を占め、胸部大動脈瘤 (Thoracic aortic aneurysm; TAA) は症例数が少なく、炎症性胸部大動脈瘤 (inflammatory TAA; ITAA) の報告例は IAAA に比較すると非常に少ない。ITAA の今までの報告例をまとめると 50-70 代発症で男女比は同じであり、部位的には上行～弓部大動脈が多い<sup>26)</sup>。動脈壁肥厚が肺動脈や冠動脈にも連続し、縦隔内に線維増生が広がる例もあり、ITAA と縦隔線維症の関連もいわれてきた<sup>11)</sup>。

切除された胸部大動脈を組織学的に検討すると、IgG4 関連胸部大動脈病変は、全切除例の約 5% の発症であり、弓部大動脈発生の頻度が高い<sup>27)</sup>。胸部大動脈に発生する IgG4-RD は、動脈周囲に線維性肥厚を示す ITAA のみならず、リンパ球形質細胞動脈炎や動脈解離などの多彩な像が特徴であり、IgG4 関連胸部大動脈病変と称している。上行大動脈発症例では、解離を来とし、大動脈弁に解離が波及し、死亡した例も報告されている<sup>28)</sup>。IgG4

関連胸部大動脈病変は病変の多彩さ故に、臨床上の鑑別疾患が多く、診断がより困難である。更に、元来、胸部大動脈瘤では、動脈硬化性動脈瘤であっても外膜肥厚やリンパ濾胞形成が目立つ症例が多く、また、慢性経過の解離例では外膜周囲で高度の炎症や壁の肥厚や、周囲との癒着を呈してくるので<sup>26)</sup>、IgG4 関連胸部大動脈病変と組織学的に鑑別が困難な場合がある。更に、胸部大動脈では梅毒性動脈瘤、高安病、巨細胞性動脈炎などの血管炎症候群が好発部位であることも念頭において、IgG4 関連胸部大動脈病変を診断する必要がある。

### 3 - 2) 全身の血管に発生する IgG4 関連血管病変の広がり

IgG4 関連 IAAA の報告を皮切りに、中型動脈における IgG4-RD として、上腸間膜動脈、腸骨動脈、冠動脈など大動脈の第 1 から第 2 分枝の発生例が症例報告として蓄積されてきた<sup>29,30)</sup>。中型動脈では動脈瘤も多く観察されるが、血管径の拡張のない動脈周囲の腫瘍形成を示す動脈周囲炎を呈することも多い。IgG4 関連血管病変は大血管周囲の体幹腔内発生が多いが、動脈瘤、特に囊状動脈瘤として、深部大腿動脈や膝下動脈にも発生しうる<sup>31)</sup>。他に、脳動脈瘤との合併例も報告されている。IgG4-RD は時相や部位の多様性を示すといわれており、IgG4 関連血管病変も血管領域内で多発しやすい点は留意すべきである。深部発生により発見が遅れ、他の臓器の IgG4-RD に対するステロイド投与中に、動脈瘤破裂により死亡した例も報告されており<sup>30)</sup>、中型動脈に発生した IgG4-RD の把握および管理は、患者の生命予後の点から重要である。また、IgG4 関連血管病変では、動脈瘤のように動脈内腔は拡張傾向を示し、動脈腔の閉塞例は少ないと考えられてきた。しかしながら、近年冠動脈での内腔狭窄

例が指摘されており、その機序も興味深い<sup>32)</sup>。

### 3 - 3) IgG4 関連血管病変の意義

IgG4-RD の大部分は腺組織を有する臓器からの報告であり<sup>12)</sup>、IgG4 関連血管病変は腺組織のない臓器で発見されたという点が IgG4 関連血管病変の病因病態を検討する上で興味深い。通常の血管炎は病変の存在する血管の太さや部位に特徴があり、それに応じて分類されている。通常の血管炎の大部分は動脈内膜および中膜の炎症が主体であり、動脈外膜に炎症が及ぶ場合の多くは二次的な変化と考えられてきた。IgG4 関連血管病変の広がりが解明されるにつれ、弾性型血管、筋型血管の両方で発症する事がわかり、しかも炎症の主座が外膜であるので、従来の血管炎の範疇を越えた新たな疾患概念としての理解が必要と思われる。また、炎症性瘤と動脈周囲炎の違いは動脈の拡張の有無だが、その原因としては vaso vasorum の血管炎の有無<sup>11)</sup>、matrix metalloprotease など血管構造を破壊する要因の違い<sup>33)</sup>などが推察されており、今後の詳細な確認が必要である。

### おわりに

IAAA は Waker らの報告から約 40 年が経過し、疾患概念や病因論に紆余曲折があったが、原因不明とされてきた疾患の病因の一つが IgG4-RD だと解明されたことは、今後の治療や予防への大きな飛躍につながる。動脈瘤は破裂した場合には致死性の高い疾患であり、IgG4-RD の一つとして IgG4 関連血管病変を認識する事は、患者の生命予後の点において重要である。高齢化に伴い、血管病変は増加傾向にあり、IgG4 関連血管病変に遭遇する機会も増えていく可能性が高い。本稿が IgG4 関連血管病変の理解に役立つ事を祈念する。

## References

- 1) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 366:539-51, 2012
- 2) Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 4:3948-3955, 2008
- 3) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732-738, 2001
- 4) Walker DI, Bloor K, Williams G, et al. Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta. *Br J Surg* 59:609-614, 1972
- 5) Crawford JL, Stowe CL, Safi HJ, et al. Inflammatory aneurysms of the aorta. *J Vasc Surg* 2:113-124, 1985
- 6) Rasmussen TE, Hallett JW Jr. Inflammatory aortic aneurysms. A clinical review with new perspectives in pathogenesis. *Ann Surg* 225:155-64, 1997
- 7) Albarran J. Retention renale par peri-ureterite liberation externe de l'uretere. *Assoc Fr Urol* 9:511-517, 1905
- 8) Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory process. *J Urol* 59:1072-1079, 1948
- 9) Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 21; 367:241-51, 2006
- 10) Corradi D, Maestri R, Palmisano A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 72:742-753, 2007
- 11) Mitchinson MJ. Chronic periaortitis and periarteritis. *Histopathol* 8:589-600, 1984

- 12) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359:1403-1404, 2002
- 13) Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, et al. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis) . *Hum Pathol* 37:239-243, 2006
- 14) Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am J Surg Pathol* 32:197-204, 2008
- 15) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 25 (9) :1181-92, 2012
- 16) Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, , et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 49 (5) :1264-71, 2009
- 17) Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, et al. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 160:3555-3561, 1998
- 18) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45:1538-1546, 2007
- 19) Kasashima S, Kawashima A, Zen Y, et al. Upregulated Interleukins (IL-6, IL-10, and IL-13) in Immunoglobulin G4-Related Aortic Aneurysm Patients. *J Vasc Surg pii: S0741-5214 (17) 30354-3*, 2017
- 20) Parums DV, Dunn DC, Dixon AK, et al: Characterization of inflammatory cells in a patient with chronic periaortitis. *Am J Cardiovasc Pathol* 3:121-129, 1990
- 21) Karlsson L, Gnarpe J, Nääs J, et al. Detection of viable *Chlamydia pneumoniae* in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19:630-635, 2000
- 22) Tanaka S, Komori K, Okadome K, et al. Detection of active cytomegalovirus infection in inflammatory aortic aneurysms with RNA polymerase chain reaction. *J Vasc Surg* 20:235-243, 1994
- 23) Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther* 16 (4) :R156, 2014
- 24) Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis complicated by aortic rupture and aortoduodenal fistula after endovascular AAA repair. *J Endovasc Ther* 21(4):589-97, 2014
- 25) Kasashima S, Kasashima F, Kawashima A, et al. Clinical outcomes after endovascular and open surgery repair of immunoglobulin G4-related or non-related inflammatory aortic aneurysms. *J Endovasc Ther* 1:1526602817732316. doi: 10.1177/1526602817732316, 2017
- 26) Yoshida M, Kukohara N, Honda T, et al. Inflammatory aneurysm of the ascending aorta: Report of a case. *Surg Today* 37:794-797, 2007
- 27) Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. A clinicopathological study of IgG4-related sclerosing disease of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 52 (6) :1587-95, 2010
- 28) Holmes BJ, Delev NG, Pasternack GR, et al. Novel cause of sudden cardiac death: IgG4-related disease. *Circulation* 125 (23) :2956-2957, 2012
- 29) Matsumoto Y, Kasashima S, Kawashima A, et al. A case of multiple immunoglobulin G4-related periarteritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm. *Hum Pathol* 39 (6) :975-80, 2008
- 30) Tajima M, Hiroi Y, Takazawa Y, et al. Immunoglobulin G4-related multiple systemic aneurysms and splenic aneurysm rupture during steroid therapy. *Hum Pathol* 15. doi:pii: S0046-8177 (13) 00326-2. 10.1016/j.humpath.2013.07.035, 2013
- 31) Kasashima S, Kawashima A, Endo M, et al. A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related disease of the femoral and popliteal arteries in the spectrum of immunoglobulin G4-related periarteritis. *J Vasc Surg* doi:pii: S0741-5214 (12) 01750-8, 2012
- 32) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, et al. Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography. *J Cardiol* 254-61. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.012, 2016
- 33) Faggioli GL, Gargiulo M, Bertoni F, et al. Parietal inflammatory infiltrate in peripheral aneurysms of atherosclerotic origin. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 33:331-336, 1992

## **IgG4-related vascular disease**

Satomi Kasashima

### Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a new disease entity characterized by serum IgG4 elevation, and pathological IgG4-positive plasma cell infiltration and fibrosis in the affected organs. It occurs in almost all organs of the whole body and its pathogenesis is associated with immune disorder.

Inflammatory abdominal aortic aneurysm (IAAA) is a special subtype of abdominal aortic aneurysm characterized by arterial wall thickening and inflammatory cell infiltration. From the viewpoint of multicentric fibrous proliferative diseases, we focused on the histological similarity of idiopathic retroperitoneal fibrosis and IAAA, and about half of all cases of IAAA were clarified as IgG4-RD. We have estimated the clinicopathological characteristics of IgG4-RD occurring in the cardiovascular organs, not only in large vessels but also in peripheral blood vessels, such as medium-sized blood vessels, coronary artery, and femoral artery, etc. In addition, we showed that IgG4-RD occurred in the cardiovascular organs seen morphologically as inflammatory aneurysms or periarteritis, which were tumorous lesions surrounding the aorta or artery. This article first discusses IgG4-related IAAA, because of it was the just prototype of IgG4-RD in vascular organs, and then presents an outline of the disease concept, diagnosis, clinicopathological features, pathology, and treatment, in the thoracic aorta, middle-level arteries, cardiac lesions, etc.