# 多彩な臓器病変を呈する新たな全身性疾患 -IgG4関連疾患-

高橋裕樹 · 山本元久 · 苗代康可 · 鈴木知佐子 札 幌 医科大学 医学部第一内科

# IgG4-related disease as a new systemic disorder

Hiroki TAKAHASHI,

First Department of Internal Medicine,

Sapporo Medical University School of Medicine

〈はじめに〉

IgG4関連疾患(IgG4-RD: IgG4-related disease)とは血清IgG4の上昇と、IgG4陽性形質細胞の浸潤、線維化を主体とした腫瘤性ないしは肥厚性病変を形成する慢性疾患である。従来、個別の疾患として扱われていたMikulicz病(MD: Mikulicz's disease)と自己免疫性膵炎(AIP: auto immune pancreatitis)を二大病変として多彩な臓器病変から構成されるが、共通した臨床的・病理組織学的特徴を有していることから、その基盤には同一の病因・病態が想定される¹)(表1・表2)。ステロイドへの反応が良好であり、罹患臓器の機能が比較的長期間保持されていることから予後良好な疾患と考えられるが、新しい疾患概念であり、長期予後は不明である。本稿ではIgG4-RDの概念や臨床的特徴、特に涙腺・唾液腺病変であるMDと、腎・後腹膜病変を中心に解説する。

# 表 1 IgG4関連疾患の特徴

- 1. 血清中のIgG4が上昇すること
- 2. 病理組織学的には:
  - 1)リンパ球と形質細胞を主体とした密な細胞浸潤
  - 2) IgG4陽性形質細胞の浸潤
  - 3) 好酸球の浸潤
  - 4) 腺組織周囲の線維化(硬化性病変)\*
  - 5) 閉塞性静脈炎\*

\*Mikulicz病では必ずしも顕著ではない

- 3. 複数の臓器病変が同時性または異時性に出現すること
- 4. ステロイド治療が奏効すること

表 2 IgG4関連疾患に包含される疾患・病態

臓器別	
涙腺•唾液腺	Mikulicz病, Küttner腫瘍, 涙腺炎, 眼部IgG4関連疾患
呼吸器系	IgG4関連肺障害,炎症性偽腫瘍,縦隔線維症
消化器系	腸炎
肝•胆道系	硬化性胆管炎,IgG4関連肝障害
膵	自己免疫性膵炎
腎•泌尿器系	IgG4関連腎臟病,後腹膜線維症,前立腺炎
内分泌系	自己免疫性下垂体炎, Riedel甲状腺炎, 糖尿病
神経系	肥厚性硬膜炎
リンパ系	IgG4関連リンパ節症
筋骨格系	関節炎?
心血管系	炎症性腹部大動脈瘤·動脈周囲炎

# 1. Mikulicz病-Sjögren症候群からIgG4関連疾患へ-

かつて涙腺・唾液腺の持続性腫脹を呈する病態は著名な外科医であり、最初の報告者でもある Mikuliczに因んでMDと呼称されていた。しかし、1933年に提唱された自己免疫異常を基盤とした 慢性涙腺炎・唾液腺炎がSjögren症候群(SS: Sjögren's syndrome)として広く認められるよう になり、また1953年にCastlemanらがSSとMDは病理組織学的に同一であると報告して以来、欧米では肉眼的に腫脹が明らかな "持続性の涙腺・唾液腺炎" もSSに分類されるようになった。しかし、著者らは著明な涙腺・顎下腺腫脹と高ガンマグロブリン血症・高IgG4血症を呈する高齢男性例の経験 $^{2}$ )を契機に、臨床的観点からMDの独立性に着目していた(表 3)。

表 3 Sjögren症候群とMikulicz病の臨床的差異

	Sjögren症候群	Mikulicz病
性差	女性に多い(1:20)	相対的に男性に多い
腺腫脹の性状	反復性·自然消退	持続性
乾燥性角結膜炎	中等度~高度	軽度~中等度
唾液腺分泌障害	中等度~高度	軽度~中等度
血清IgG	正常~高値	正常~著明高値
抗核抗体	陽性例が多い	陰性例が多い
抗SS-A/SS-B抗体	陽性例(70%/30%)	陰性
血清補体価	正常	正常~低下
ステロイド反応性	不変、ときに改善	良好
(腺分泌の回復)		

IgG4関連疾患のもう一方の代表的病変であるAIPは膵腫大と膵管狭細像、高ガンマグロブリン血症、ステロイドが奏効するなどの特徴を有し、高齢男性に好発する特殊な膵炎である。本邦では1995年にこの膵病変を「自己免疫性膵炎」と呼称することが提唱され、2002年には日本膵臓学会で診断基準が作成されるなど世界に先駆けて取り組まれていた。臨床的にはAIPと膵癌との鑑別が一番の問題であったが、2001年に浜野らによりAIPで血清IgG4濃度が著明に上昇していること<sup>3)</sup>、さらに病変組織にIgG4陽性形質細胞が多数浸潤していることが報告され、『IgG4関連疾患』という新たな疾患概念への扉が開かれた。

著者らは腫瘤形成性、ステロイド反応性などのMDとAIPの類似性に着目し、MD症例での血清 IgG4濃度を測定したところ。AIPと同様、MDで血清IgG4濃度は著しい高値(平均914mg/dl)を  $呈し^4$ )(図 1 )、またMDの病変組織中に多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を確認した(図 2 )。

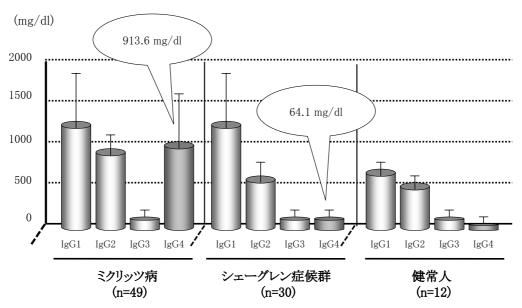


図1 Mikulicz病とSjögren症候群における血清中IgGサブクラス(文献4)より、一部改変)

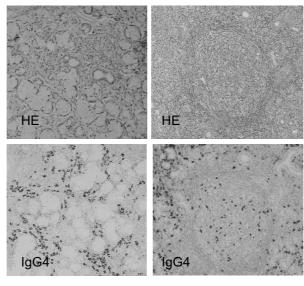


図2 Mikulicz病の生検組織における病理組織学的所見

左上:小唾液腺生検のHE染色像、左下:小唾液腺生検の抗IgG4抗体による免疫染色像、右上:顎下腺生検のHE染色像、右下:顎下腺生検の抗IgG4抗体による免疫染色像。

SSでは高IgG4血症、IgG4陽性細胞浸潤ともに認められず、臨床像の相違とあわせてMDとSSは異なった疾患単位であることが証明された $^{5}$ )。

従来、AIPでは膵外病変としてSS様の唾液腺病変の合併が報告されていたが、顎下腺腫脹を呈することが多く、抗SS-A/SS-B抗体は陰性であった。またMD診断を契機にAIP合併が発見される例も報告され、AIP に合併する唾液腺病変はMDであると考えられた。すなわち、MDはSSから分離され、AIPと共通の病態基盤を有する疾患として認識されるようになった。さらに涙腺・唾液腺、膵以外の全身諸臓器にも同様の病理学的特徴を有する病変が出現することが明らかとなり(図3)、IgG4をキーワードとした全身性疾患「IgG4関連疾患」という新たな概念が成立した1)。

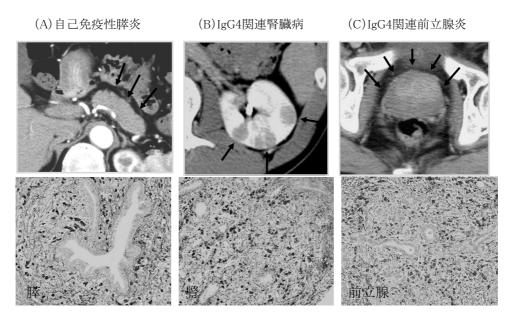


図3 Mikulicz病に合併した腺外病変 それぞれ上段が画像(矢印が病変部)、下段が抗IgG4抗体による免疫染色像

#### 2. IgG4関連Mikulicz病と腎病変

札幌医科大学附属病院において経験したSSとIgG4関連MD各70例において腺外病変の頻度を検討したところ、SSでは膠原病全般に共通してみられる関節症状、皮疹が多く、間質性腎炎・肝胆道病変は10%程度であった。一方、MDでは皮疹、関節炎は稀であるが、後腹膜線維症、AIP、腎病変などの臓器障害が高率に認められ、MD診断時に既に約半数例で何らかの腺外病変を伴っていることが判明した<sup>6)</sup>(表4)。従って、IgG4-RDは全身性疾患であり、MDなどの単一臓器病変をきっかけに診断された場合、ほかの部位に関連病変が存在しないかどうかのスクリーニングを行うことが推奨される。方法としては従来、Gaシンチグラフィや造影CTが行われていたが、近年はFDG-PET (18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography)検査の有用性が高く評価されている。ただし、PETでは生理的に腎・腎盂にシグナルが観察されるため、IgG4関連腎臓病(IgG4-RKD: IgG4-related kidney disease)の評価が困難である。また、造影CT上の多発性造影不良域や内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚性病変はIgG4-RKDに特徴的であり7)、尿所見の異常が乏しいことと相俟って、従来は既に診断されたIgG4-RD症例において腎の画像異常を契機に腎病変が

表 4 Siögren症候群とMikulicz病の腺外病変

	Sjögren症候群 (n=70)	Mikulicz病 (n=70)
関節	20.0%	0.0%
皮膚	14.3%	1.4%
膵	0.0%	18.6%
胆道	8.6%	2.8%
肝	4.3%	1.4%
腎育	4.3%	15.7%
後腹膜	0.0%	20.0%
肺	1.4%	15.7%
心	0.0%	2.8%
下垂体	0.0%	1.4%
前立腺	0.0%	7.1%
合計	47.1%	54.3%

(文献6)より引用)

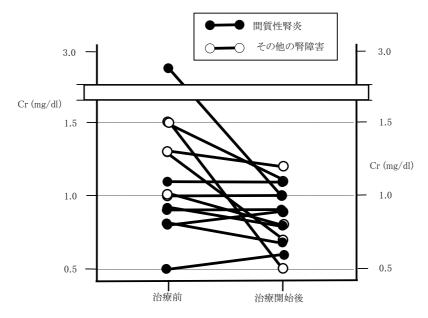


図4 当科におけるMikulicz病に合併した腎機能障害例の経過 当科における間質性腎炎ないしは腎機能障害 (Cr≥1.0) 合併Mikulicz病13例の治療前後のCr (平均観察期間67ヶ月)

認めることが報告されつつある(藤田保健衛生大学医学部腎内科・林宏樹先生から)。このような腎間質の進行性の線維化がIgG4関連腎病変に特有のものなのか、IgG4-RD全般に共通した不可逆的な組織変化なのか、あるいは治療介入が遅れたためなのかについては検討が必要である。前述したようにIgG4-RKDは画像診断で診断されることが多く、尿所見の異常を呈し難いことから治療開始がMDやAIPに比べて遅延する可能性は高く、今後、IgG4-RDの既往診断例はもちろん、原因不明の間質性腎障害が疑われる症例においてはIgG4-RKDを念頭に置く必要があろう。この場合、高ガンマグロブリン血症、低補体血症など何らかの免疫学的異常の関与が示唆されるものの、高齢男性例であることや、疾患特異的な自己抗体が陰性であることも参考になる $^{10}$ 。また、造影CTで画像異常を呈さなかったIgG4-RKD 4例中3例でGaシンチグラフィが陽性になったとの指摘もあり、腎病変の検出には有用かもしれない $^{9}$ )。

### 3. IgG4関連後腹膜線維症

IgG4-RDのうち、後腹膜線維症も高率に観察されるMDに合併する腺外病変のひとつである。従って、全身検索の際に偶然、発見されたり、あるいは原因不明の腎盂の拡張・水腎症を契機に指摘されることが多い。ただし、MDやAIP(厳密にはtype1のAIP)ではほぼ全例がIgG4関連病変と考えられる一方、後腹膜線維症では特発性とされていた後腹膜線維症全てがIgG4-RDに属するわけではなく、これまでの後方視的な報告では半数程度と思われる $^{11}$ )(表 5)。

報告者 (年)	患者数 (男/女)	IgG4関連*	特徴	後腹膜外病変
			全例男性 病理組織に 差はなし	5例(71%)
Yamashita (2008)	15例 (男12/女3)	7例 (47%)		AIP 5例 胆管炎 1例 MD 1例
	全例男性 17例 10例 好酸球浸潤・ (男11/女6) (59%) 閉塞性静脈炎が 目立つ			5例(50%)
Zen (2009)		AIP 1例 MD 1例 肺 2例 下垂体炎 1例 大動脈炎 1例		
Vaglio (2011)	14例	4例 (29%)	_	0例

表5 後腹膜線維症におけるIgG4関連疾患の割合

\*IgG4/IgG>30%をIgG4関連RFと判定

MDやIgG4-RKDでは全身症状である発熱や倦怠感、CRPなどの炎症マーカーの上昇は稀であるが、後腹膜線維症はしばしば不明熱の原因疾患ともなるなど、炎症反応を伴うことが知られており、同じIgG4-RDの中でも臨床徴候に差異が認められる。

# 4. IgG4関連疾患におけるIgG4の役割

IgGサブクラスのうち、最も血清濃度の低いIgG4は健常人においてはIgG全体の5%程度を占め る。その生理的な機能は十分解明されていなかったが、IgG4は補体結合性、および $Fc\gamma$ 受容体結 合性を欠くことから、通常のIgG分子が有するエフェクター機能を有さないことが判明していた。 しかもH鎖間のSS結合が不安定なことから、本来ならダイマーを形成しているmonospecificなH鎖 が容易に分離し、異なったH鎖と会合し、bispecificなIgG分子を形成することが明らかとなった (Fab arm-exchange) <sup>12)</sup>。IgG4-RDにおいて血清IgG4が高値を呈することやしばしば低補体血 症を認めることから、当初、IgG4-RDの病因としてIgG4の関与が強く疑われた。しかし、以上の ようなIgG4の特性や、IgG4-RDの病変局所にIgG4を含む免疫複合体の沈着を認めることは少ない ことから、現時点ではIgG4が直接的に病変を惹起する機序は否定的である。ただし、病態を考え る上で、IgG4にクラススイッチしやすい環境が全身性、あるいは局所的に形成されていることが 想定される。事実、これまでIgG4関連硬化性胆管炎や間質性腎炎においてIgG4・IgE産生を誘導 するとされるTh2サイトカインの上昇、およびIgG4を選択的に誘導するIL-10産生に関わる regulatory T細胞の浸潤が報告されている。また田中らは小唾液腺生検組織におけるサイトカイ ンの発現をRT-PCRを用いて検討し、SSではTh1・Th2・Th17タイプのサイトカインが上昇して いる一方、MDではTh2・T-regタイプのサイトカイン発現が亢進していることを示した<sup>13)</sup>。この ようなサイトカイン環境へのシフトを何がもたらしているのかに関しては、自己抗原や感染因子な どが検討されているが詳細は不明である。

IgG4と病因・病態との関連性は不明であるが、血清IgG4の臨床的なバイオマーカーとしての有用性、特に診断マーカーとしての意義に関しては確立されており、AIPと膵癌との鑑別のために設定された血清IgG4 135mg/dl以上という値が現在も診断基準において用いられている。また保険診療において血清IgG4が測定可能となったこともあり、ここ数年は活動性マーカーとしての血清IgG4の有用性に関しても検討が行われている。当科でステロイド療法を行ったMD主体のIgG4-RD症例における血清IgG4を経時的にフォローしたところ、中等量(0.6mg/kg)以上のプレドニゾロン投与により速やかな血清IgG4の低下を認め、半数で6週間以内に正常化した。ただし、約4年間の長期治療例を寛解例と非寛解例に分けて血清IgG4の変化を検討したところ、両群間で維持期のプレドニゾロン投与量に差異はあるものの、寛解例・非寛解例ともに維持期の平均血清IgG4は正常化しておらず(寛解群259mg/dl、非寛解群253mg/dl)、135mg.dl以下に低下した割合も寛解群でも29%にすぎなかった(図5)。このことから、血清IgG4はIgG4-RDの活動性マーカーとして有用であるものの、治療目標に関しては検討の余地があると思われた。

また、IgG4への注目が集まり、多種多様な疾患において血清IgG4が測定され、また多彩な炎症性病変においてIgG4が免疫染色されるようになると、当初報告されたほど、IgG4がIgG4-RDに特異的ではないことが明らかになりつつある。以前から、アトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー性疾患の一部で基準を上回る血清IgG4上昇が報告されていたが、加えて血管炎、特にチャーグ・ストラウス症候群やキャッスルマン病では高率に上昇していることが明らかになった<sup>14</sup>(図6)。また、組織へのIgG4陽性細胞の浸潤に関しても、関節リウマチの滑膜や口腔内病変、リンパ

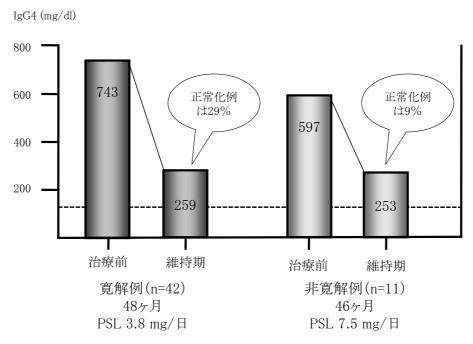


図5 当科におけるMikulicz病治療例での血清IgG4の変化

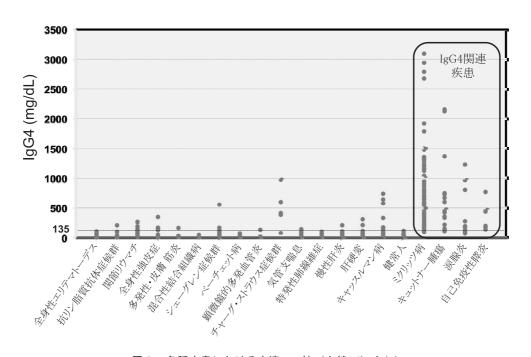


図6 各種疾患における血清IgG4値(文献14)より)

節や悪性腫瘍の一部で基準(IgG4陽性細胞/IgG陽性細胞比>40%)を超えるこえることが稀ではないことが判明している $^{15)}$ 。このため、高IgG4血症、および組織中のIgG4陽性細胞の浸潤に関しては、他の臨床情報を含め総合的に解釈する必要がある。おそらくはこれまで気づかれていなかっただけで、生体内ではなんらかの引き金により、IgG4細胞が優位になる、あるいは血清IgG4レベルが上昇する病態が稀ならず生じているものと推測される。従って、高IgG4血症・IgG4陽性細胞の存在はIgG4-RDを疑う重要なヒントになるが、決してそれだけで診断可能ではなく、悪性腫

瘍を筆頭に他疾患を厳密に鑑別した上で、IgG4-RDの包括診断基準<sup>16)</sup>、およびMD、AIP、IgG4-R KDそれぞれの診断基準に照らし合わせて判断することが重要である。

#### 〈おわりに〉

IgG4-RDは高IgG4血症とIgG4陽性形質細胞の浸潤、線維化を伴う全身性の慢性疾患である。ステロイドへの反応が良好であるが、同時性・異時性に多彩な臓器病変を伴うため、長期の観察が必要である。この疾患概念確立の鍵となったIgG4は診断のための有用なマーカーであるが、高IgG4血症はIgG4関連疾患の診断において"suggestive"であるが"diagnostic"ではないことにも留意する必要がある。IgG4-RDにおける病因・病態におけるIgG4の役割・意義は十分解明されておらず、自己抗原やアレルギーの関与を含めさらなる解析が必要である。

## 文 献

- 1) Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al.: The birthday of a new syndrome: IgG4 -related diseases constitute a clinical entity. Autoimmun Rev 9: 591-594, 2010.
- 2) 山本元久、高橋裕樹、水越常徳、他: リンパ腫様の全身リンパ節と涙腺・唾液腺腫脹を呈し、ステロイドが奏効した男性シェーグレン症候群の1例、日臨免誌23: 22-29、2000
- 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) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al.: Elevated IgG4 concentration in serum of patients with Mikulicz's disease. Scand J Rheumatol 233: 432-433, 2004.
- 5) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al.: A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. Mod Rheumatol 16: 335-340, 2006.
- 6) Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, et al: The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related disease. J Autoimmune 2012 (in press).
- 7) Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al: Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 15: 615-626, 2011.
- 8) Saeki T, Nishi S, Imai N, et al: Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 78: 1016-1023, 2010.
- 9) Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, et al: Characteristics tubulointerstitial nephritis in IgG-4 related disease. Hum Pathol 2011 [E-pub].
- 10) 川野充弘、佐伯敬子、中島 衡、他: IgG4関連腎臓病診療指針、日腎会誌53: 1062-1073、2011
- 11) Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al: Retroperitoneal fibrosis: A clinicopathological study with respect to immunoglobulin G4. Am J Surg Pathol 33: 1833-1839, 2009.
- 12) Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al.: Immunoglobulin G4: An odd antibody.

Clin Exp Allergy 39: 469-477, 2009.

- 13) Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al: Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. Arthritis Rheum 64: 254-263, 2012.
- 14) Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, et al: Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. Mod Rheumatol 2011 [E-pub].
- 15) Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A: Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localized non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. J Clin Pathol 64: 237-243, 2011.
- 16) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al: Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011: Mod Rheumatol 22: 21-30, 2012.