Aセッション

1 2 3 4 5 6 7 8 9

自己免疫性膵炎からみた IgG4 関連疾患の概念

岡崎 和一

Key words IgG4 関連疾患, 自己免疫性膵炎, 診断基準, ステロイド

はじめに

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease : IRD) は、2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) での高 IgG4 血症 (N Eng J Med) の報告を契機として¹⁾、我が国より発信された疾患概念である。本疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、膵、肝胆、唾液腺・涙腺、後腹膜腔など、全身臓器に線維化と IgG4 形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎など類似病変を認める特異な疾患群と考えられている²⁾。しかしながら、臨床像は臓器ごとに異なり、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などでは、著しい線維化による臓器障害が臨床的に問題となる一方で、リンパ節や涙腺腫大病変では、線維化はほとんど認められない。病因は不明であり、診断法や治療法もいまだ確立されていないが、ステロイドが有効であることが多い²⁾。以上を背景に、本講演では演者の専門である自己免疫性膵炎とともに、IgG4 関連疾患の疾患概念、診断、病態、治療の現状について概説する。

1. IgG4 関連疾患の歴史的背景²⁾

IgG4 関連疾患の概念の以前には、1892 年の Mikulicz J. らによる涙腺・唾液腺の腫脹を特徴とする Mikulicz 病 (Z. Chir. Festschr), 1961 年の Sarles らの高 γ グロブリン血症を伴う膵炎、1967 年の Comings DE らの全身各臓器の線維硬化性病変を特徴とする familial multifocal fibrosclerosis (Ann Intern Med), 1972 年の Räsänen らの硬化性唾液腺の炎症性腫瘍 (Küttner tumor) (Acta Otolaryngol) など、一見関連のなさそうな種々の疾患概念の提唱という歴史的背景がある。いずれも独立した疾患概念としての確立には至っていないが、一連の疾患概念のうち高 γ グロブリン血症を伴う膵炎に関して Yoshida ら³⁾ が 1995 年に自己免疫性膵炎 (Dig Dis Sci) の疾患概念を提唱して以降、主に我が国を中心とした AIP の研究が IgG4 関連疾患の進歩に大きく寄与した。特に、一連の研究の中でエポックメイキングである Hamano ら¹⁾ の 2001 年 AIP に特徴的な高 IgG4 血症の報告 (N Eng J Med) を契機に、各臓器病変の研究が IgG4 を中心とした新たな展開をするに至った。例えば、AIP に合併する膵外病変の 1 つである涙腺・唾液腺病変は黎明期

関西医科大学内科学第三講座

Programs for Continuing Medical Education : A session ; 2. Recent concept of IgG4-related disease and autoimmune pancreatitis.
Kazuichi Okazaki : The Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Japan.

にはSjögren症候群 (Sjögren's syndrome : SjS) と考えられていたが, SjSに特徴的な抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体は陰性であることよりSjSとは異なり, 歴史的にはSjS亜型に分類されていたMikulicz病の病変が病理学的に同じであることより, IgG4-Mikulicz病として提唱されるに至った. また, 原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) と考えられていた硬化性胆管病変もステロイドに反応することや病理組織学的にもPSCとは異なる病態であることが明らかにされた. 同様に, 後腹膜腔 (後腹膜線維症), 腎, 甲状腺, 呼吸器, 中枢神経系などにも極めて類似する病変が報告され, これら一連の病変は病理学的に著しいIgG4陽性形質細胞浸潤や高IgG4血症で包括される全身の疾患である可能性が高いと認識されるようになった. 一連の研究の過程で, 従来それぞれ独自に提唱されてきた疾患がIgG4に関連するものとして, 自己免疫性膵炎の研究からは2003年, Kamisawaらにより「IgG4-related autoimmune disease」「IgG4-related sclerosing disease」(J Gastroenterol) の概念が提唱され, その後, Mikulicz病の研究から2006年, Yamamotoらにより「IgG4-related plasmacytic disease」(Mod Rheumatol), 2008年, Masakiらによりリンパ増殖症として「IgG4-multiorgan lymphoproliferative syndrome (MOLPS)」(Ann Rheum Dis) との概念も提唱された. しかしながら, 時に単独病変のことや臓器間に線維化の差異もあることより, 本疾患の統一概念と診断を確立すべく, 厚生労働省難治性疾患対策研究事業により, 全身性の線維硬化性疾患の立場から「IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」班 (研究代表者: 岡崎和一) と, リンパ増殖症の立場から「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 (研究代表者: 梅原久範) が組織された. それぞれの臓器病変の病態解明に向けた臨床研究の結果, 2010年には統一病名を「IgG4関連

疾患 (IgG4-related disease)」とし, 2011年には世界に先駆けてIgG4関連疾患の包括診断基準が提唱された. この間, IgG4-RD (IgG4-related disease) 領域の研究を先導してきたAIPにおいても, 2010年に, 我が国に多いIgG4-RDとしての1型AIPと欧米に多い好中球による膵管上皮の破壊像を特徴とするidiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) を2型AIPとする亜分類と国際コンセンサス診断基準 (International Consensus Diagnostic Criteria : ICDC) が提唱された⁴⁾. このICDCにより, 1型と2型AIPがそれぞれ臨床的に診断可能になるとともに, 初めて国際的な比較検討ができるようになった.

2. 自己免疫性膵炎^{4,5)}と IgG4関連疾患の概念²⁾

1) 自己免疫性膵炎 (表1)

(1) 1型AIP^{4~6)}

我が国で報告されるAIPの多くは, IgG4-RDである1型AIPと考えられている. 中高年の男性に多く, 膵の腫大や腫瘍とともに, しばしば閉塞性黄疸を認めるため, 膵癌や胆管癌などの鑑別が重要である. 高 γ グロブリン血症, 高IgG血症, 高IgG4血症, あるいは自己抗体陽性を高頻度に認め, しばしば硬化性胆管炎, 硬化性唾液腺炎, 後腹膜線維症などの膵外病変を合併する. これらのうち最も合併頻度の高いIgG4関連硬化性胆管炎では, 肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の特徴的な狭窄を伴う硬化性変化を示す. 狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め, 狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い. 1型AIPの病理組織学的な特徴として, 著明なリンパ球やIgG4陽性形質細胞の浸潤, 花筵状線維化 (storiform fibrosis), 閉塞性静脈炎を認め, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と称される. ステロイドが奏功するが, 長期予後は不明であり, 再燃しやすく, 膵石合併の報告もある.

表 1 自己免疫性膵炎の国際分類 (文献 4 より, 一部改変)

亜型	1 型 AIP	2 型 AIP
同義語	LPSP AIP without GEL IgG4関連硬化性膵炎	IDCP AIP with GEL
疫学的背景	アジア>USA, EU 中高年齢 男>>女	アジア<USA<EU 比較的若年 男=女
膵腫大/膵腫瘤	あり	あり
免疫学的血液所見	高IgG/IgG4血症 高γグロブリン血症 自己抗体 (ANAなど)	正常
病理組織 膵管上皮破壊像 炎症細胞浸潤 リンパ球/IgG4陽性形質細胞 好中球浸潤 花筵状線維化 (storiform fibrosis) 閉塞性静脈炎	なし 著明 なし あり あり	あり 少ない 多い なし (ふつうの線維化)
膵外病変合併 硬化性胆管炎 硬化性唾液腺炎 後腹膜線維症など	しばしば	なし
潰瘍性大腸炎合併	まれ	しばしば
ステロイド	有効	有効
再燃	高頻度	なし

LPSP : lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, IDCP : idiopathic duct-centric chronic pancreatitis
 GEL : granulocytic epithelial lesion
 ANA : antinuclear antibody

(2) 2型AIP⁴⁾

欧米では臨床的に血液免疫学的異常所見に乏しく, ステロイドに反応する閉塞性黄疸や腫瘤を認め, 病理組織学的に好中球上皮病変 (granulocytic epithelial lesion : GEL) を特徴とするIDCPもAIPと報告されてきた経緯がある. このような症例は国際コンセンサス基準 (ICDC) では2型AIPとされ, 男女差はなく, 比較的若年者にみられ, 時に炎症性腸疾患を伴うとされるが, 我が国では2型は極めて稀であり, 実態は不明である. また, 血中IgG4値正常の1型AIPとの鑑別は臨床的には困難であり, 診断には病理所見が必要である. 長期予後は不明であるが, 1型AIPと異なり, 急性膵炎様症状で発症するものの, 再

燃は稀とされる.

2) IgG4関連疾患 (IgG4-RD)^{2,7,8)}

病理組織学的にはリンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とし, 臨床的には高IgG4血症, 高IgG,自己抗体などを認めるとともに, 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. 比較的, 高齢者に多い. 罹患臓器としては中枢神経系, 涙腺・唾液腺 (硬化性唾液腺炎, Mikulicz病), 甲状腺, 肺, 膵臓 (自己免疫性膵炎), 胆管 (硬化性胆管炎), 肝臓, 消化管, 腎臓, 前立腺, 後腹膜腔, リンパ節, 動脈, 皮膚, 乳腺などの報告がある²⁾. 多巣性

線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis) は本症である可能性がある。予後は不明であるが、臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、肝・胆・膵病変における閉塞性黄疸、後腹膜病変における水腎症、肺病変における呼吸器症状など、時に重篤な合併症を伴うことがある。本疾患は、高IgG4血症や臨床・病理組織所見などより総合的に診断できることが多い^{7,8)}が、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、PSC、気管支喘息、Castleman症候群など) を除外することが必要である。ステロイド治療が有効であることが多いため、膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器では、ステロイド効果を認める場合、本症の可能性も考えられるが、感染症における病状悪化や悪性リンパ腫における縮小効果などステロイドによる病態の修飾もあるので、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。

3. 診断

1) 自己免疫性膵炎

国際的にはICDCが作成されたことより、1型、2型AIPがそれぞれ診断できるようになった。ICDCは専門家向きでやや煩雑であること、我が国では2型症例の経験が極めて少ないことより、1型AIPを対象とした簡便な診断基準2011 (表2) が作成された。ICDCのコンセプトを尊重しつつ、診断項目では、(1) ICDCの膵実質画像による病変の範囲分類 (びまん性、限局性)、(2) ICDCの診断項目のLevel 1, 2分類の単純化、(3) 血液所見はIgG4のみ、(4) 病理所見はLPSPのみ、(5) 膵外病変 (OOI)、(6) ステロイド効果は専門施設でのみ採用可能なオプションとされた。これら診断項目の組み合わせにより、確診、準確診、疑診と診断される。血中IgG4値正常例で典型的な膵画像とステロイド効果を認め

るも、病理組織の得られない場合は疑診と診断されるが、我が国では極めて稀とされる2型の可能性のあることに留意する必要がある。また、びまん性腫大の典型例やAIPが示唆される限局性膵腫大でERP (endoscopic retrograde pancreatogram) 像が得られない場合でも、EUS-FNAで膵癌が除外されておれば、高IgG4血症、LPSPを示唆する病理所見、IgG4関連疾患の膵外臓器病変の1つ以上を満たせば疑診とし、さらにステロイド効果がみられれば準確診として、ICDCとの整合性が保たれている。

2) IgG4関連疾患

厚生労働省研究班による包括的診断基準2011 (表3) の診断項目は臨床的所見、血液所見、病理組織所見の3項目よりなる。包括診断基準は自己免疫性膵炎診断基準と診断への基本的な考えは同じではあるが、AIP、硬化性胆管炎、後腹膜線維症と異なり、リンパ節や涙腺・唾液腺病変では線維化と閉塞性静脈炎に欠けることより、病理所見項目に線維化と閉塞性静脈炎が含まれず、IgG4陽性形質細胞浸潤数や比率についても厳しい基準であるとともに、ステロイド効果は含まれていない。各診断項目の組み合わせにより、確定診断群 (definite)、準確診群 (probable)、疑診群 (possible) と診断される。除外すべき疾患に各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など)、類似良性疾患があり、特にhyper IL-6 syndromeの多中心性Castleman病は、診断基準を満たしていてもIgG4関連疾患には含まれない。包括診断基準の感度については、IgG4関連涙腺・唾液腺炎、IgG4関連腎臓病では、それぞれの臓器診断基準の感度はほぼ同等であるが、AIPではほとんどが疑診となり、診断感度は低く、AIP診断基準でないと診断できない。そのため、IgG4関連疾患の包括診断基準と各臓器診断基準との組み合わせによる診断アルゴリズムが提唱されている (図1)。

表2 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011（日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班）（文献5より，一部改変）

- A. 診断項目**
- I. 膵腫大：
 - a. びまん性腫大（diffuse）
 - b. 限局性腫大（segmental/focal）
 - II. 主膵管の不整狭細像：ERP
 - III. 血清学的所見

高IgG4血症（ ≥ 135 mg/dl）
 - IV. 病理所見：以下の①～④の所見のうち，
 - a. 3つ以上を認める．
 - b. 2つを認める．
 - ①高度のリンパ球，形質細胞の浸潤と，線維化
 - ②強拡大視野あたり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤
 - ③花筈状線維化（storiform fibrosis）
 - ④閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）
 - V. 膵外病変：硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜線維症
 - a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において，膵外胆管の硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎（Mikulicz病）あるいは後腹膜線維症と診断できる．
 - b. 病理学的病変

硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める．

<オプション> ステロイド治療の効果

専門施設においては，膵癌や胆管癌を除外後に，ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる．悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）細胞診まで行っておくことが望ましいが，病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく，ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである．
- B. 診断**
- I. 確診
 - ①びまん型；Ia + <III / IVb / V (a/b)>
 - ②限局型；Ib + II + <III / IVb / V (a/b)> の2つ以上
または
Ib + II + <III / IVb / V (a/b)> + オプション
 - ③病理組織学的確診 IVa
 - II. 準確診 限局型；Ib + II + <III / IVb / V (a/b)>
 - III. 疑診* びまん型；Ia + II + オプション
限局型；Ib + II + オプション

自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例でERP像が得られなかった場合，EUS-FNAで膵癌が除外され，<III / IVb / V (a/b)>の1つ以上を満たせば，疑診とする．さらに，オプション所見が追加されれば準確診とする．

疑診*：我が国では極めて稀な2型の可能性もある．+：かつ /：または

表3 IgG4関連の包括診断基準2011年（厚生労働省 岡崎班・梅原班）（文献2より一部改変）

【包括診断基準】

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．
 - ②IgG4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診群（probable），1)+2)のみをみたすものを疑診群（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できる．

図1 IgG4関連疾患の診断アルゴリズム

(Modern Rheumatology, 2012 ; 22:21-30, 日本内科学会雑誌, 2012 ; 101 (3) : 795-804)

図2 1型AIPとIgG4関連疾患の病態仮説

(Okazaki K, et al. J Gastroenterol, 2011) より一部改変

IFN- γ : interferon- γ

TNF- α : tumor necrosis factor- α

TGF- β : transforming growth factor- β

IL-4 : interleukin-4

ICOS : inducible costimulatory molecule

BAFF : B-cell-activating factor family

LF : lactoferrin

CA-II : carbonic anhydrase II

PSTI : pancreatic secretory trypsin inhibitor

Th : helper T-cell

Treg : regulatory T cell

iTreg : inducible memory regulatory T cell

nTreg : naturally occurring naïve regulatory T cell

TE : effector T cell

4. 病因・病態生理⁹⁾

病因は不明である。多くの症例では複数臓器に病変が及び、全身疾患としての特徴を有するが、単一臓器病変の場合もある。病態生理については臓器ごとに多少異なるが、自己免疫性膵炎では我が国に多い1型において、高 γ グロブリン血症、高IgG血症、多様な自己抗体、ステロイドの有効性などより、標的抗原は不明であるが、最近ではIgG4関連疾患として捉えられつつある。血中ではIgG4高値とともに好酸球や活性化CD4、CD8陽性リンパ球の増多を認め、病変部にIgG4陽性形質細胞を認めることが多い²⁾。病理組織学的にはB細胞よりもT細胞の浸潤が著明であることが多く、細胞障害の観点よりみれば、CD4陽性Th1細胞やCD8陽性T細胞が初期の病態形成により深く関わっていることを推定する考え方も提唱されている。中には、リンパ球に加えリンパ濾胞が目立ち、好酸球や形質細胞の著しい浸潤を認める症例も存在することより、炎症の持続により、微小環境がTh2型免疫

にシフトする可能性も考えられている。また、病態形成におけるIgG4の意義は不明であるが、制御性T細胞、IL-10 (interleukin-10) との関連性が報告されており、病変の成立に複数の過程が存在する仮説も提唱されている²⁾(図2)。以上のように、抗原エピトープや病態形成の過程に不明の点が多いものの、膵組織に対する自己抗体や動物モデルとも合わせると、他の自己免疫疾患と同様の発生機序の仮説も考えられている。

おわりに

近年、注目されている新規疾患概念である「自己免疫性膵炎」と「IgG4関連疾患」の概念、診断について述べた。今後の研究による病因・病態解明が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Hamano H, et al : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344 : 732-738, 2001.
- 2) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 奨励研究分野 IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班・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。IgG4関連疾患包括診断基準2011。日内会誌 101 : 795-804, 2012.
- 3) Yoshida K, et al : Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 40 : 1561-1568, 1995.
- 4) Shimosegawa T, et al : International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis : Guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 40 : 352-358 : 2011.
- 5) 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班：自己免疫性膵炎臨床診断基準2011。膵臓 27 : 17-25 : 2012.
- 6) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013。膵臓 24 : 1-54, 2009.
- 7) Stone J, et al : Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum 64 : 3061-3067, 2012.
- 8) Deshpande V, et al : Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Modern Pathology 5 : 1181-1192, 2012.
- 9) 岡崎和一，他：自己免疫性膵炎からみたIgG4関連疾患と免疫異常。Jpn J Clin Immunol 37 : 11-18, 2014.