IgG4 関連疾患の新たな展開

高橋 裕樹

Key words IgG4 関連疾患 (IgG4-RD), Mikulicz 病, 抗laminin-511 抗体, Tph細胞

はじめに

IgG4 (immunoglobulin G4) 関連疾患 (IgG4-related disease : IgG4-RD) とは、血清IgG4高値とIgG4陽性形質細胞の浸潤、線維化による臓器の腫瘍性、結節性ならびに肥厚性病変を呈する全身性慢性疾患である。従来、Mikulicz病と呼称されていた涙腺・唾液腺病変と自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) を二大病変とし、加えて、胆管、腎、後腹膜・大動脈周囲ならびに肺等に時間的多発性をもって病変が出現する疾患として、本邦から提唱された新たな概念である¹⁾。IgG4-RDを構成する病変は、従来、特発性の線維炎症性病態あるいはSjögren症候群 (Sjögren's syndrome : SS) 等の既存疾患の非典型例と判断されていたが、21世紀初頭に浜野らにより報告されたAIPでの血清IgG4高値と、病変におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤を最たる特徴として独立した疾患概念として確立された。

2011年には、厚生労働省研究班において、

IgG4-RD包括診断基準 (comprehensive diagnostic criteria : CDC) が策定され、疾患の認知度の向上と共に報告数が飛躍的に増加し、また、病因・病態に関する新たな知見が本邦を中心に報告されている²⁾。これら病態に関わる免疫関連分子・細胞の詳細な解析により、新たなバイオマーカーや治療標的としての臨床応用が期待されている。ただし、IgG4関連のデータを過大評価するあまり、IgG4-RDの過剰診断も散見されることから、診断基準・分類基準の見直しが行われている (表1)。

本稿では、IgG4-RDの臨床像を概説し、さらに、病因・病態の解明、診断基準の改訂ならびに新規治療の3点における最近の進歩を紹介する。

1. IgG4 関連疾患の臨床像

IgG4-RDは、全身性の慢性炎症性疾患と捉えられるが、発熱等の全身症状はみられない。診断の契機は、緩徐に腫瘍性・結節性の病変が形

札幌医科大学免疫・リウマチ内科学

117th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 2. New developments in IgG4-related disease.

Hiroki Takahashi : Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

本講演は、令和2年8月7日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表1 IgG4関連疾患包括診断基準2020

(厚生労働省「IgG4関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班より)

【項目1：臨床的、画像的診断】
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。 (*リンパ節が単独病変の場合は除く)
【項目2：血清学的診断】
高IgG4血症 (135 mg/dl以上) を認める。
【項目3：病理学的診断】
以下の3項目中2つを満たす。
① 著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化を認める。
② IgG4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をこえる。
③ 線維化とくに花筵様線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める。
項目1)+2)+3) を満たすもの：確定群 (definite)
項目1)+3) を満たすもの：準確定群 (probable)
項目1)+2) を満たすもの：疑診群 (possible)
(注釈1) 臓器別診断基準の併用 本基準で、準確定群 (probable)、疑診群 (possible) であっても、IgG4関連臓器別診断基準**で確定診断されたものは、IgG4 関連疾患確定群 (definite) と判断する。 *IgG4関連臓器別診断基準：①自己免疫性脾炎診断基準、②IgG4関連ミクリッツ病診断基準、③IgG4関連腎症診断基準、④IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準、⑤IgG4関連眼疾患診断基準、⑥IgG4関連呼吸器疾患診断基準、⑦IgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症診断基準 (注釈2) 除外診断 1) 出来る限り組織診断を行い、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、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など) を鑑別することが重要である。 2) 高熱、高CRP、好中球増多などを呈する場合、感染性・炎症性疾患を除外することが重要である。 (注釈3) 病理学的診断 経皮・内視鏡下針生検に比べ、摘出・部分切除標本では、IgG4陽性細胞数は通常多く認められる。本疾患は共通する病理像が特徴ではあるが、数値にこだわり過ぎない総合的な評価が重要である。 (注釈4) ステロイド反応性 ステロイド治療を積極的に推奨するものではないが、ステロイド治療に全く反応しない場合、診断を再考する必要がある。 hpf : high power field

成されることから、罹患臓器の位置や隣接臓器との関係に左右される。好発罹患部位としては、涙腺・唾液腺、脾、胆管、腎、後腹膜・大動脈周囲ならびに肺があり、これらの部位が罹患臓器の95%以上を占めるとされている³⁾。ただし、複数の臓器病変が同時期に出現するとは限らず、時間経過を含めて評価しなければ全体像が把握しにくい。

涙腺・唾液腺や脾等の好発臓器の腫大や高ガンマグロブリン血症・高IgG血症等の血清学的異常から、IgG4-RDが疑われた場合には、CDCないしは臓器毎の診断基準に従い、診断を確定する¹⁾。CDCの要旨は、①単一または複数臓器にびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚

性病変を認めること、②高IgG4血症 (135 mg/dl以上) を認めること、③病理組織学的に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、2) IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、且つ10個以上/強拡大視野をこえること、の3項目よりなる。従って、CDCでは、ある一定のボリュームを有した病変とIgG4関連データが確認されなければIgG4-RDの診断が確定されない。ただし、臓器毎の診断基準による診断も可能である。

2. IgG4関連疾患の病因・病態の解明

IgG4-RDでは、しばしば高ガンマグロブリン

表2 IgG4関連疾患の自己抗体

報告者 (年)	自己抗原	対象疾患	自己抗原の同定方法	測定方法	陽性率
Du (2015)	prohibitin	IgG4関連疾患	ヒト培養細胞溶解物と 患者血清を用いた免疫沈降法	酵素抗体法	73%
Hubers (2018)	annexin A11	自己免疫性膵炎 硬化性胆管炎	ヒト培養胆管細胞溶解物と 患者血清を用いた免疫沈降法	酵素抗体法	14% (IgG1) 18% (IgG4)
Shiokawa (2018)	laminin-511 (LM-511)	自己免疫性膵炎	患者由来IgG1/G4が組織基底膜に反応→ 患者血清で基底膜構成蛋白をスクリーニング	酵素抗体法	51% (IgG1>G4)
Perugino (2017)	galectin-3	IgG4関連疾患	形質芽細胞由来のモノクローナル抗体に よるimmunoaffinity chromatography	酵素抗体法	28% (IgG4) 11% (IgE)

血症や低補体血症がみられ、また、多臓器罹患と慢性の経過と併せて基盤に免疫異常の存在が想定されていた。ただし、IgG4はIgG1～IgG3と異なり、補体活性化能・Fc受容体結合能が低い等、免疫グロブリンとしてのエフェクター機能に乏しく、病変形成への直接的な関与を疑問視する意見が多かった。併行して自己抗原の解析も精力的に進められたが、特定の抗原同定には至らなかった。

しかし、近年、IgG4-RD患者血中にオリゴクローナルな形質芽細胞 (plasmablast : PB) や限定したレパトアを有するT細胞の存在が認められ、特定の抗原により免疫細胞が誘導されている可能性が指摘された。実際、IgG4-RDに関連した自己抗体が複数報告されている (表2)。

Shiokawaらは、AIP患者から分離精製したIgGまたはIgGサブクラスを新生仔マウスに投与したところ、IgG1とIgG4により、膵では小葉間の浮腫性解離、壊死・出血、多形核白血球の浸潤、唾液腺では浮腫性変化を誘発されたことを報告し、AIP患者血清中に病原性を有するIgGが存在することを示した。その後、対応抗原の1つとして、基底膜を構成するlaminin-511 (LM-511) を報告した³⁾。LM-511を抗原とした酵素抗体法により、抗LM-511抗体はAIP群51例中26例 (51%)、コントロール群122例中2例 (1.6%) で陽性であり、さらに、抗LM-511抗体陽性のAIPは陰性例と比較し、悪性腫瘍・アレルギー疾

患の合併、膵頭部罹患が少ないという臨床的特徴を示した。一方、Peruginoらは、IgG4-RD患者血中で認められたオリゴクローナルなPB由来のモノクローナル抗体を用いたimmunoaffinity chromatographyにより、自己抗原としてレクチンの1つであるgalectin-3を同定した。また、DuらとHubersらは、患者血清とヒト培養細胞溶解物を用いた免疫沈降法により、対応抗原として、それぞれprohibitinとannexin A11 (ANX) を同定した。ただし、Liuらがこれら自己抗体を検証したところ、抗LM-511 IgG1抗体6%、抗ANX IgG4抗体12%、抗prohibitin IgG4抗体10%といずれもコントロールと有意差が示されず⁴⁾、今後、自己抗体の病因的意義や臨床的な有用性に関しては検証が必要である。

IgG4-RDの病態におけるT細胞の役割に関して、これまでTh2と制御性T細胞 (regulatory T cell : Treg) 優位の免疫応答が確認されていた。Th2由来のIL (interleukin)-4・IL-13はIgE (immunoglobulin E) やIgG4の産生亢進、また、Tregから産生されるIL-10は選択的にIgG4へのクラススイッチを促進し得ることから、これらT細胞サブセットの偏位と、サイトカインの過剰発現がIgG4-RDの病態の主体と考えられていた。特に最近では、抗IL-4/IL-13受容体抗体であるdupilumabのIgG4-RDに対する有効例も報告されている。

また、胚中心の形成に不可欠であり、抗体産

生に関わる濾胞性ヘルパーT (follicular helper T: Tfh) 細胞のIgG4-RDへの関連も注目されている。Tfhは、CXCR5陽性のCD4+T細胞であり、転写因子Bcl-6の発現が分化には必須である。Tfhの表面マーカーとしては、その他、PD-1 (programmed cell death 1), ICOS (inducible T-cell costimulator) ならびにBTLA (B-and T-lymphocyte attenuator) 4が知られている。Akiyamaらは、未治療、活動性のIgG4-RD症例を対象に、末梢血に存在するTfhとそのサブセット (Tfh1, Tfh2ならびにTfh17) について解析し、SSや健康人、アレルギー性鼻炎に比して、Tfh2細胞数は有意に増加していること、血清IgG4値やIgG4/IgG比、PB数と強く相関していることを報告した⁵⁾。また、Kamekuraらは、IgG4-RD、特にIgG4関連涙腺・唾液腺炎を対象に顎下腺局所及び末梢血におけるTfhの発現を検討したところ、活性化TfhはSSやコントロールに比較し有意に増加していた⁶⁾。活性化したTfhは、機能的にもIgG4産生をヘルプする能力が高く、IgG4-RDの臨床パラメーターと相関することは、病態におけるTfhの重要性を裏付けるものと考えられる。

Tfhと並ぶキープレイヤーとして、最近、granzyme A (GZMA) を発現するCD4+T細胞である、細胞傷害性Tリンパ球 (cytotoxic T-lymphocyte: CTL) とperipheral helper T (Tph) 細胞が注目されている。Mattooらは、IgG4-RD患者末梢血中で増加していたeffector memory T細胞の遺伝子発現を解析したところ、GZMA等の細胞傷害性蛋白やIFN (interferon)- γ を産生するCD4+CTLがオリゴクローナルに増加していること、罹患臓器に浸潤し、PBと同様、細胞表面にSLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule family member 7) を発現していることを報告した⁷⁾。また、病変部位におけるCD4+CTLの割合が、血中IgG4値や罹患臓器数と相関することからも、IgG4-RDの病態に直接関わっている可能性が示された。また、近年、関節リウマチ滑膜にIL-21産生能を有し、B細胞の成熟に働

くものの、Tfh細胞と異なり、CXCR5陰性のTphが見出された。TphはCX3CR1 (fractalkine受容体) 等の多くのケモカイン受容体を発現しており、炎症部位に集積することから、自己免疫疾患での役割が注目されている。Kamekuraらは、IgG4-RD患者末梢血において、PD-1+CXCR5-CD4+のTph様細胞がSSや健康人に比較し増加していること、血中IgG4値や罹患臓器数と相関しており、GC (glucocorticoid) 治療後に有意に低下することを報告し、Tfhと共同し、IgG4-RDの病変を形成する機序が想定された⁸⁾ (図)。これらTphは細胞傷害性蛋白を有し、血管内皮や導管上皮に対して細胞傷害性に働くことも確認され、IgG4-RDの組織障害・線維化を惹起する役割も示唆されている。

3. IgG4関連疾患の診断基準の改訂

IgG4-RDは、2015年7月から本邦の指定難病に認定されており、その診断は前述したCDCないしは臓器毎の診断基準に従って行われている。また、IgG4-RDに包含される呼吸器疾患・眼疾患・大動脈周囲炎/動脈周囲炎及び後腹膜線維症・甲状腺疾患・視床下部下垂体炎・肥厚性硬膜炎それぞれの診断基準が学会・厚生省研究班で策定されている¹⁾。しかしながら、IgG4-RDに関する知見・経験が増加し、また、国際的には、米国・欧州リウマチ学会合同として、分類基準が作成された⁹⁾ことから、整合性を勘案し、現行のCDCの見直しが厚生省研究班において行われている (表1)。現行のCDCからの改訂のポイントは、①旧基準では、著明なリンパ球・形質細胞浸潤と線維化及びIgG4陽性細胞浸潤を必須としていたが、新基準では、リンパ球・形質細胞浸潤、IgG4陽性細胞浸潤、線維化ないしは閉塞性静脈炎の3点中2点としたこと、②新基準では、リンパ節単独病変ではIgG4-RDと診断しないこと、③除外診断において、各疾患に加え、高熱、高CRP (C-reactive

図 IgG4関連疾患の病態形成におけるTph細胞・Tfh細胞の役割 (文献8より)

Tph細胞はケモカイン受容体 (CCR2, CCR5ならびにCXCR1) を高発現しており, IgG4-RDの病変部に浸潤する. Tph細胞が産生するCXCL13はCXCR5陽性のTfhやBの遊走を誘導し, IgG4関連病変部に異所性リンパ組織 (ectopic lymphoid structures: ELS) が形成され, 局所でのIgG4産生が促進する. また, Tph細胞はGZMA等の細胞傷害性因子を高産生し, 病変形成に関与する.

B: B cell

protein), 好中球増多を呈する場合と明記したこと等が挙げられる. また, IgG4関連Mikulicz病もIgG4関連涙腺・唾液腺炎としての診断基準改訂を行っている. 旧基準では, 対称性に2ペア以上の涙腺・唾液腺の腫大が3カ月以上みられる場合は, 高IgG4血症があれば, CDCと異なり, 病理組織所見を欠いても診断可能としていた. その妥当性に関しては, さらに厳密な検証が必要であるが, 涙腺・唾液腺病変の特徴的な臨床像を反映しており, 口唇腺の有用性含め, 可及的生検施行が望ましいことを追記したうえで採用し, 一方, 1ペアのみあるいは片側のみの涙腺・唾液腺病変に対しても適用可能な基準への改訂を予定している (日本シェーグレン症候群学会ホームページ参照).

米国・欧州リウマチ学会合同で策定されたIgG4-RDの分類基準は, 臨床試験や国際的な疫学研究を行う際にIgG4-RDを抽出するための厳

密な基準であり, 罹患臓器を脾, 唾液腺, 胆管, 眼窩, 腎, 肺, 動脈, 後腹膜, 脳硬膜ならびに甲状腺に限定 (entry criteria) し, また, 除外基準 (exclusion criteria) を設定したうえで, 各臓器病変や病理組織学的検査に比重をかけてスコアリング (inclusion criteria) し, 診断する方法をとっている. 特に発熱, GC不応, 血球減少ならびに自己抗体陽性等の除外基準は, 実臨床でIgG4-RDを診断する場合に参考になる⁹⁾.

今後, 非侵襲的且つ精度の高い診断基準の策定が求められており, 前述した自己抗体やエコー, ¹⁸F-FDG-PET (¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography), MRI (magnetic resonance imaging) 等の画像診断の応用も検討されている.

4. IgG4関連疾患の新規治療

IgG4-RD治療の第一選択薬はGCであることは、国際的にもコンセンサスが得られている一方、GCによる維持療法の必要性・期間、免疫抑制薬（immunosuppressive agent：IM）併用の適否、分子標的療法の有効性に関しては、結論が出ていない。AIPでは、3年間でGCの維持療法の目安としており、その後の中止も選択肢として挙げられている一方、IgG4-RDでは、低用量で維持中に再燃が高頻度で生じることも経験されており、涙腺・唾液腺炎を主体とした当科でのGC中止・完全寛解例は10%以下である。このため、GC減量・中止効果を期待し、既存の膠原病治療に使用されるIM等が試みられている。二重盲験無作為化比較試験は未施行であるが、海外で行われた15件の臨床試験（米国5件、中国3件等）でのIgG4-RD 1,169例の治療成績を対象にGC、IMならびにリツキシマブ（rituximab：RTX）の有効性等がメタ解析されている¹⁰⁾。寛解導入に関しては、GC・IM併用が最も有効であり、次いで、GC・RTX併用、GC単独、RTX寛解、IM単独の順であった。再燃抑制に関しては、RTXによる寛解維持療法が最も有効であり、次いで、GC・IM併用、IM単独、RTX寛解、GC単独の順に評価された。ただし、特定のIMの有効性は明らかにはされていない。ただし、近年、オープン試験ではあるが、寛解導入時から無作為化のうえ、MMF（mycophenolate mofetil）やレフルノミド（leflunomide：LEF）併用とPSL単独療法の比較が報告されており、寛解導入・再燃抑制に有効であると報告されている¹¹⁾。本邦では、IgG4-RDを難治性のリウマチ性疾患と位置付けると、AZA（azathioprine）のみが保険適用内と考えられるが、いずれもエビデンスは未だ十分ではなく、今後の検証を要する。

一方、IgG4-RDの病態が分子レベルで明らかにされつつあり、分子標的療法の応用も期待されている。現時点で、有用性の報告が目立つの

は抗CD20抗体であるRTXである。RTXは、CD20陰性のPBや形質細胞への直接傷害性はないが、B細胞が枯渇することで自己抗体の産生やT細胞への抗原提示が抑制され、IgG4-RDの病態改善が期待される。実際、Carruthersらは、IgG4-RD 30例（平均罹病期間5.8年、73%にGC使用歴あり）でのRTXの使用成績を報告している。このうち、26例はRTX単独治療であり、臨床的反応は97%に認められ、投与6カ月後の時点でresponder index（RI）2点以上の低下を示したのは77%であった。有効例の約半数はGCフリーの完全寛解を維持していたことから、GC非併用下でもRTXが有効であることが示唆された。また、Wallaceらは、IgG4-RD 60例（平均罹病期間6.1年、57%にGC使用歴あり）でのRTXの使用成績と再燃予測因子を報告した¹²⁾。41例はGC非併用下であったが、臨床的反応はほぼ全例でみられた。ただし、21例（37%）は平均35週後に再燃を認め、再燃予測因子として治療前の血清IgG4値・IgEと好酸球数が抽出された。以上から、RTXは完全寛解には至らないものの、GCフリーでもIgG4-RDをコントロールできることから、IgG4-RDの治療標的としてのB細胞の重要性を示した。同様に、B細胞表面のCD19に対するXmAb[®]5871を用いた臨床試験も報告され、15例中14例でRI 5点以上の低下がみられた。同抗体はB細胞表面の抑制性シグナルを入れるFcγ受容体IIbへの親和性を高めるようFc部分が改変されている一方、RTXと異なり、B細胞を枯渇させない可逆的な抗体であり、RTXで懸念される日和見感染症等の副作用の軽減が期待される。また、B細胞の生存・分化・抗体産生に重要なBAFF（B cell-activating factor belonging to the tumor necrosis factor family）に対する抗体（belimumab）が有効であった症例報告もある。

一方、T細胞活性化障害作用を有するabataceptの有効性が報告されたが、IgG4-RDの特殊性を考慮すると、前述したTfhやCD4+CTLが治療標的として想定される。TfhとB細胞の相互作用を

阻害するICOS ligandに対するモノクローナル抗体であるprezalumab, CD4+CTLに発現が増加しているSLAMF7に対するelotuzumabの臨床応用も想定される¹³⁾。

おわりに

IgG4-RDは、21世紀に入り、全身性線維炎症性疾患として確立した新規疾患概念である。特にIgG4を中心に病態が解明されていく過程に本邦からの多くの業績が貢献しており、現在も厚労省の研究班を主体として活発な研究が行わ

れている。病態の解明は、診断や活動性の判定に有用なバイオマーカーの発見に結び付く可能性が高く、最近、見出された自己抗体についても、測定キットの開発や臨床的有用性の検証が待たれる。また、GC主体の治療により、長期例では再燃やGCの副作用が不可避となりつつあり、適切な分子標的療法の究明が急務となってきた。

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

- 岡崎和一：全身疾患として診るIgG4 RD. 日内会誌 109 : 399-411, 2020.
- Takahashi H, et al : The birthday of a new syndrome : IgG4-related diseases constitute a clinical entity. Autoimmun Rev 9 : 591-594, 2010.
- Shiokawa M, et al : Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med 10, 2018.
- Liu H, et al : Disease severity linked to increase in autoantibody diversity in IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 72 : 687-693, 2020.
- Akiyama M, et al : Number of circulating follicular helper 2 T cells correlates with IgG4 and interleukin-4 levels and plasmablast numbers in IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 67 : 2476-2481, 2015.
- Kamekura R, et al : Cutting edge : a critical role of lesional T follicular helper cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. J Immunol 199 : 2624-2629, 2017.
- Mattoo H, et al : Clonal expansion of CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 138 : 825-838, 2016.
- Kamekura R, et al : New insights into IgG4-related disease : emerging new CD4⁺ T-cell subsets. Curr Opin Rheumatol 31 : 9-15, 2019.
- Wallace ZS, et al : The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 79 : 77-87, 2020.
- Omar D, et al : Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD : a systematic review and network meta-analysis. Rheumatology 59 : 718-726, 2020.
- Yunyun F, et al : Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease : a randomized clinical trial. Rheumatology 58 : 52-60, 2019.
- Wallace ZS, et al : Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology 55 : 1000-1008, 2016.
- Perugino CA, et al : Emerging treatment models in rheumatology : IgG4-related disease : insights into human immunology and targeted therapies. Arthritis Rheum 69 : 1722-1732, 2017.