

## IgG4関連疾患の病理学的位置づけ

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/29712">http://hdl.handle.net/2297/29712</a>

## 2. IgG4関連疾患の病理学的位置づけ

全 陽<sup>1)</sup>, 中沼 安二<sup>2)</sup>

金沢大学附属病院 病理部<sup>1)</sup> 金沢大学大学院 形態機能病理学<sup>2)</sup>

### Pathological Features of IgG4-related Disease

Yoh Zen, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup> and Yasuni Nakanuma, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

#### Summary

IgG4-related diseases have been identified in a variety of organ systems. Irrespective of the organ of origin, IgG4-related disease is pathologically characterized by diffuse lymphoplasmacytic infiltration, irregular fibrosis, occasional eosinophil infiltration, and obliterative phlebitis. Immunostaining of IgG4 reveals diffuse infiltration of IgG4-positive plasma cells in each lesion. IgG4-related diseases can manifest diffuse infiltrative or localized nodular lesions in each organ. Identified IgG4-related diseases can be summarized as follows: autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis, hepatic inflammatory pseudotumor, chronic sclerosing sialadenitis, chronic sclerosing dacryoadenitis, interstitial pneumonia, pulmonary inflammatory pseudotumor, retroperitoneal fibrosis, and inflammatory abdominal aneurysm. In addition, they could occur at different sites or asynchronously in a patient. Clinico-radiologically, IgG4-related diseases sometimes pose difficulty in differentiating from true neoplasms.

- 1) Division of Pathology, Kanazawa University Hospital  
2) Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine

NICHIDOKU-IHO  
Vol. 53 No. 3-4 16-27 (2008)

However, it is important to pathologically differentiate IgG4-related diseases from other autoimmune and/or lymphoproliferative disorders. This is because IgG4-related diseases may respond appropriately to steroid therapy with accurate diagnosis.

#### はじめに

近年、IgG4関連疾患が各臓器で注目されている。全身諸臓器にIgG4関連疾患が発生することが認知されてから、各臓器で既知の疾患との異同に関して多くの議論がなされている。肝胆膵領域など、IgG4関連疾患に関して、ほぼコンセンサスが得られている臓器もあるが、肺や血管系など今後の解析が必要な臓器も残されている。本稿では、IgG4関連疾患の病理学的特徴を解説し、各臓器で、この疾患がどのように位置付けられるか考えてみたい。

IgG4関連疾患が多くの医師や研究者の興味を引いて

やまないのは、これまでその病態や診断が解釈できなかった症例の中にこの疾患が含まれているからだろう。IgG4関連疾患は、多彩な臨床症状や画像所見などインパクトのある臨床像を示すが、病理学的には慢性炎症と線維化という非特異的な所見で、臨床像と病理診断に乖離があった症例に多いと思われる。本稿が、これまで解釈できなかった症例をIgG4の観点から再度考える一助になることを期待したい。

#### IgG4関連疾患とは

IgG4関連疾患のプロトタイプは自己免疫性膵炎であ

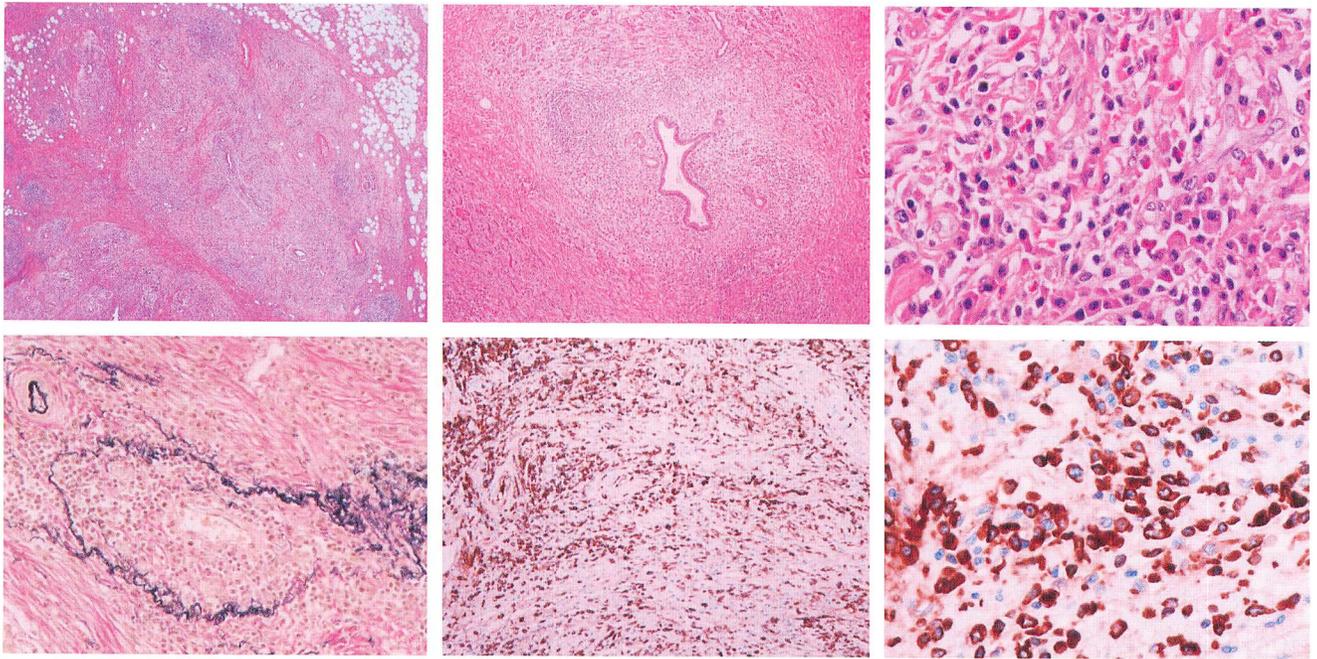


図1 IgG4関連疾患の病理組織像

- A びまん性の慢性硬化性炎症が膵内から膵外組織に進展してみられる(自己免疫性膵炎).
- B 主膵管は慢性硬化性炎症により狭窄する(自己免疫性膵炎).
- C 炎症細胞はリンパ球と形質細胞を主体とし、好酸球も散見される.
- D EVG染色により閉塞性静脈炎がみられる.
- E, F IgG4の免疫染色により、IgG4陽性細胞のびまん性かつ多数の浸潤が確認できる.

A	B	C
D	E	F

る。2001年に信州大学消化器内科の浜野らが、自己免疫性膵炎の患者で血中IgG4値が特異的に上昇することを報告したことで、この疾患の研究が始まることになる<sup>1)</sup>。また、浜野らは、免疫染色を行うと、自己免疫性膵炎の組織中にIgG4陽性細胞の浸潤が多数みられることも報告した<sup>2)</sup>。先の血清の報告が世界中に大きなインパクトをもたらしたことはいうまでもないが、後の免疫染色を用いた報告は、その後のIgG4関連疾患の発展に大きく貢献することになる。つまり、血清がなくても、免疫染色を用いることで、過去の症例を病理学的に診断することが可能となったわけである。その後、このような病理学的な手法を用いて、新たなIgG4関連疾患が次々に発見されることになる<sup>3)</sup>。

これまで全身諸臓器でIgG4関連疾患が同定されているが、その手法は大きく2つに分けられる。1つ目は、自己免疫性膵炎の患者に発生した膵外病変が、自己免疫性膵炎と同様の病理学的特徴を有していることを確認して、IgG4関連疾患として報告された<sup>2)</sup>。例えば、自己免疫性膵炎に合併した後腹膜の組織中にIgG4陽性細胞の浸潤がみられ、また自己免疫性膵炎と同様にステロイド

治療に反応することが確認されてから、後腹膜線維症がIgG4関連疾患に加えられた<sup>2)</sup>。2つ目の手法は、膵炎の有無にかかわらず、原因不明とされていた硬化性病変の病理標本を収集し、病理学的にIgG4との関連性が証明された疾患である<sup>4)</sup>。慢性硬化性唾液腺炎は原因不明の唾液腺炎とされていたが、多数のIgG4陽性細胞の浸潤がみられることが明らかとなり、IgG4関連疾患と認識された<sup>4)</sup>。つまり、これまでIgG4関連疾患とされてきた病態は、すべて病理学的に同定されてきたことになる。それが、日本だけでなく世界中の病理学会でIgG4関連疾患が大きな話題となっている所以だろう。

### IgG4 関連疾患の病理学的特徴

IgG4 関連疾患はいずれの臓器に発生しても共通の特徴を有する。組織学的にはびまん性のリンパ球・形質細胞浸潤がみられ、周囲に不規則な線維化を伴う(図1A、B)。また、浸潤細胞には好酸球が含まれることが多い(図1C)。病変内の静脈には閉塞像がみられ、閉塞性静脈炎と呼ばれている<sup>5)</sup>。閉塞性静脈炎はHE染色で不明確

であっても、EVG染色を行うとほとんどすべての症例で確認できる所見である(図1D)。そして、IgG4の免疫染色を行うと病変内にはIgG4陽性の形質細胞がびまん性かつ多数認められる(図1E、F)<sup>6)</sup>。このような硬化性炎症は限局性の病態や、びまん性の病態を呈することがあり、その画像所見は、かなり多彩である。例えば、胆管ではびまん性の硬化性胆管炎を示す症例や、限局性の炎症性偽腫瘍を呈することがある<sup>7)</sup>。肺でも、間質性肺炎を呈することや、腫瘤性病変を形成することがある。このような硬化性炎症は境界不鮮明に進展し、臓器を超えて周囲結合組織に進展することも少なくない。

IgG4陽性細胞が多数かつびまん性に病変内に浸潤していることは、IgG4関連疾患に非常に特徴的な所見で、その診断価値は高い。しかしながら、IgG4の免疫染色の解釈には注意すべき点がある。IgG4陽性細胞は、IgG4関連疾患でなくても、少なからず認められることがある。また、腫瘍周囲の間質にも集簇してみられることがある。部分的にIgG4陽性細胞がみられることは、しばしば経験するため、IgG4関連疾患と診断するには、IgG4陽性細胞がびまん性に認められることが重要だと考えている。

### 肝胆膵領域のIgG4関連疾患

肝胆膵領域に発生するIgG4関連疾患のシェーマを図2に示す<sup>7)</sup>。自己免疫性膵炎単独、自己免疫性膵炎+硬化性胆管炎、硬化性胆管炎単独、硬化性胆管炎+肝の炎症性偽腫瘍の症例に分類することができる。自己免疫性膵炎はびまん性の膵腫大や膵管狭細像を示す。自己免疫性膵炎は高率に硬化性胆管炎を合併し、特に下部胆管(膵内胆管)に病変がみられる頻度が高い(図3A)。また、硬化性胆管炎の胆管周囲に腫瘤性の病変を形成し、炎症性偽腫瘍の合併と解釈される症例もある。炎症性偽腫瘍は肝門部に発生する頻度が高く、画像的に肝門部胆管癌との鑑別が問題となる<sup>8)</sup>。肝胆膵領域に発生するIgG4関連疾患は、異時性・異所性に多発することがあり、膵炎の数年後に胆管病変を発症した症例も経験している。

IgG4関連疾患と原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)との鑑別は、現在世界的に問題となっている<sup>9)</sup>。恐らく、これまでPSCとされていた症例の中にIgG4関連硬化性胆管炎も含まれていたものと推察

される。PSCは難治性の胆汁うっ滞性疾患で、肝移植以外に有効な治療法はない。一方、IgG4関連硬化性胆管炎はステロイド治療が有効であり、両疾患を適切に診断することが求められる。病変の分布に関しては、PSCではびまん性の胆管狭窄を示すのに対し、IgG4関連硬化性胆管炎では限局性の狭窄を示すことが多く、また壁肥厚も目立つ。両疾患の胆管炎をルーベ像でみると、PSCでは炎症の主座が胆管内腔側にあるのに比して、IgG4関連硬化性胆管炎では壁全層性に炎症がみられ、胆管壁は高度に肥厚していることがわかる(図3B~D)。興味深いことに、胆管半周性に病変を形成した症例も経験している(図3C)。組織学的に、両疾患ともにリンパ球・形質細胞浸潤と線維化が特徴であるが、IgG4の免疫染色を行うと、明確に区別できる。IgG4関連硬化性胆管炎ではびまん性に陽性細胞が認められるが、PSCでは少数しかみられない<sup>7)</sup>。

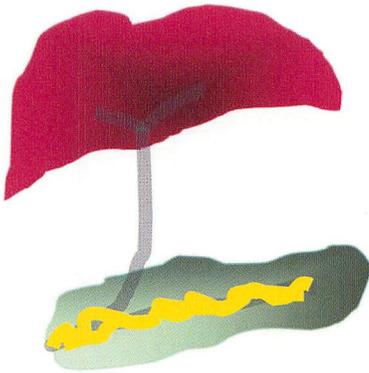
### 頭頸部のIgG4関連疾患

慢性硬化性唾液腺炎と涙腺炎が頭頸部に発生する代表的なIgG4関連疾患である<sup>4, 10)</sup>。慢性硬化性唾液腺炎はKuttner腫瘍と呼ばれていた病態に相当する。病理学的には唾液腺のびまん性腫大もしくは、限局性の腫瘤性病変を形成し、組織学的に密なリンパ球・形質細胞浸潤と線維化およびリンパ濾胞の形成がみられる(図4A、B)。既存の腺組織は萎縮する。もちろん、IgG4陽性細胞のびまん性かつ多数の浸潤が確認できる(図4C)。慢性硬化性唾液腺炎では両側性の病変を呈することも多く、好発部位は顎下腺である<sup>4)</sup>。

慢性硬化性唾液腺炎と鑑別が問題となった疾患はSjögren症候群である。以前は、自己免疫性膵炎はSjögren症候群を合併することがあると考えられていたが、現在では、その唾液腺炎はSjögren症候群でなく、慢性硬化性唾液腺炎であることが明らかにされた。Sjögren症候群では慢性硬化性唾液腺炎でみられるような線維化は通常みられず、IgG4陽性細胞の浸潤はほとんど確認されない。

慢性硬化性唾液腺炎も基本的には唾液腺炎と同じ病理像を示すが、われわれの経験例では緻密な線維化を伴う症例が多かった。他臓器のIgG4関連疾患と比較しても特徴的な所見で、恐らく涙腺という閉鎖空間にある解剖学的特徴によるのではないかと推察しているが、時間経過

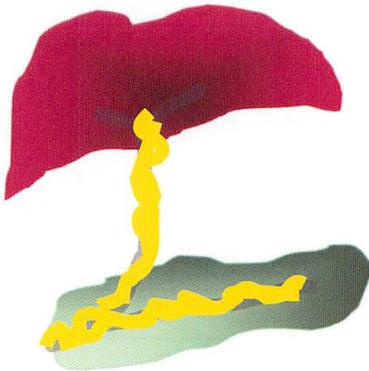
自己免疫性膵炎  
(膵管狭細型膵炎)



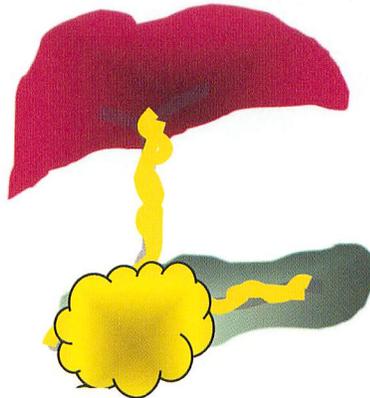
自己免疫性膵炎  
(腫瘤形成型膵炎)



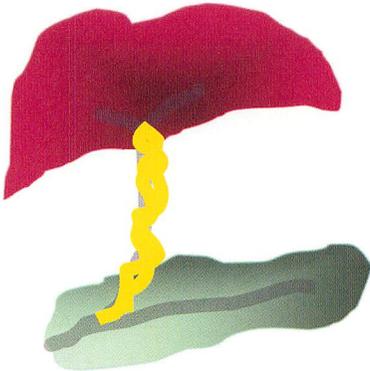
自己免疫性膵炎+硬化性胆管炎



自己免疫性膵炎+硬化性胆管炎



硬化性胆管炎



硬化性胆管炎+肝炎性偽腫瘍

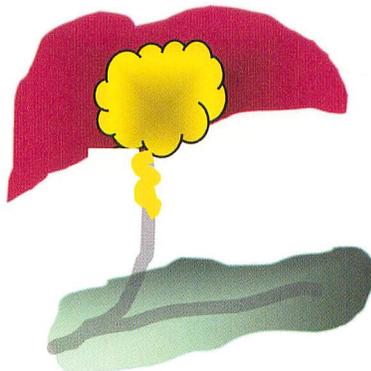


図2 肝胆膵領域にみられるIgG4関連疾患のスペクトラム

が長いためではないかとの意見もある<sup>10)</sup>。

慢性硬化性涙腺炎とMikulicz病との関連性は知っておく必要があるだろう。Mikulicz病は涙腺と唾液腺の複数の腺組織に腫大を呈する疾患で、病理学的に慢性硬化性の炎症を特徴とする。現在のところMikulicz病はIgG4

関連疾患と考えられている<sup>11)</sup>。Mikulicz病をどのように定義するかにもよるが、慢性硬化性唾液腺炎や慢性硬化性涙腺炎を包括し、オーバーラップする概念と考えると理解しやすい。

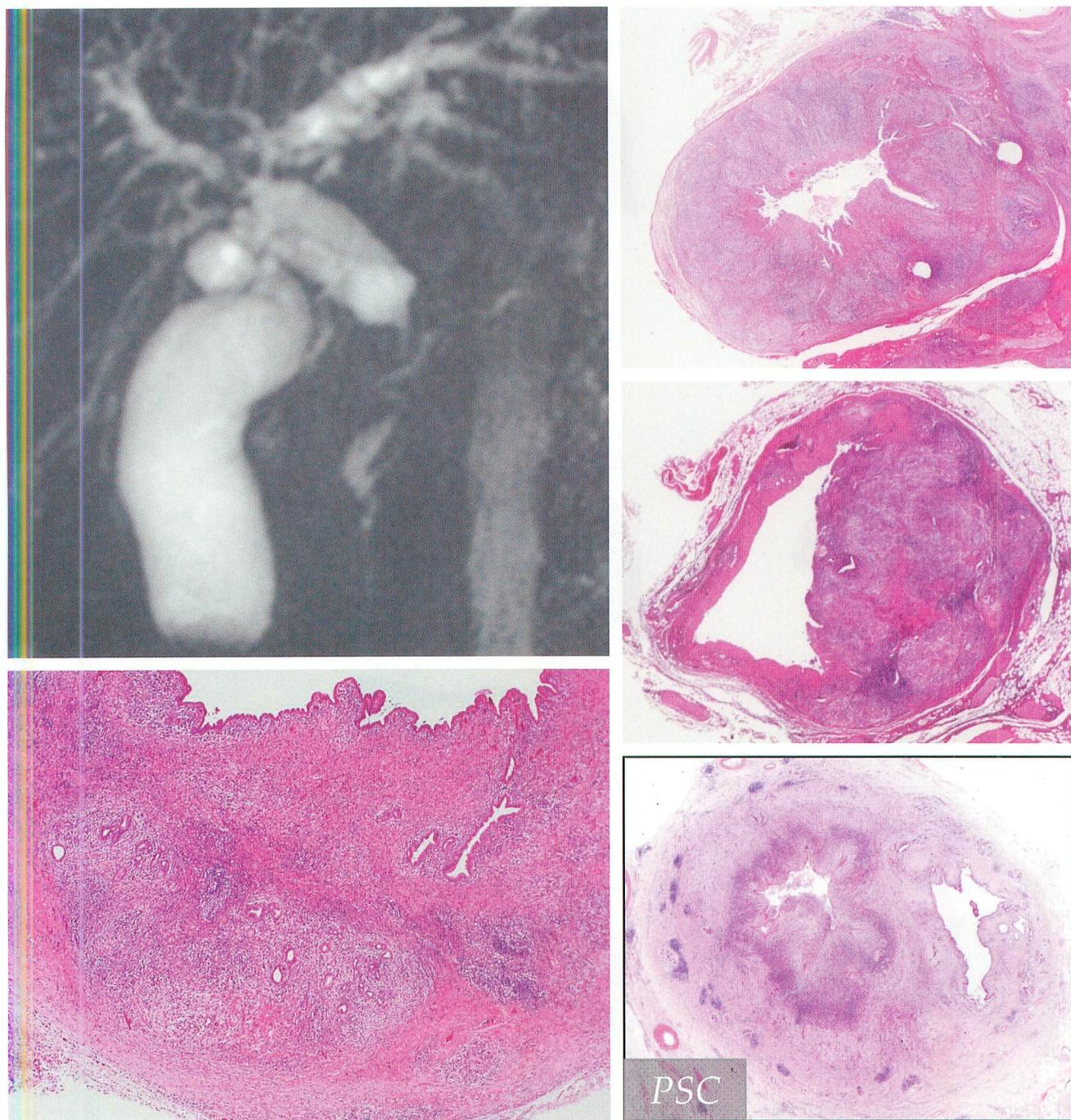
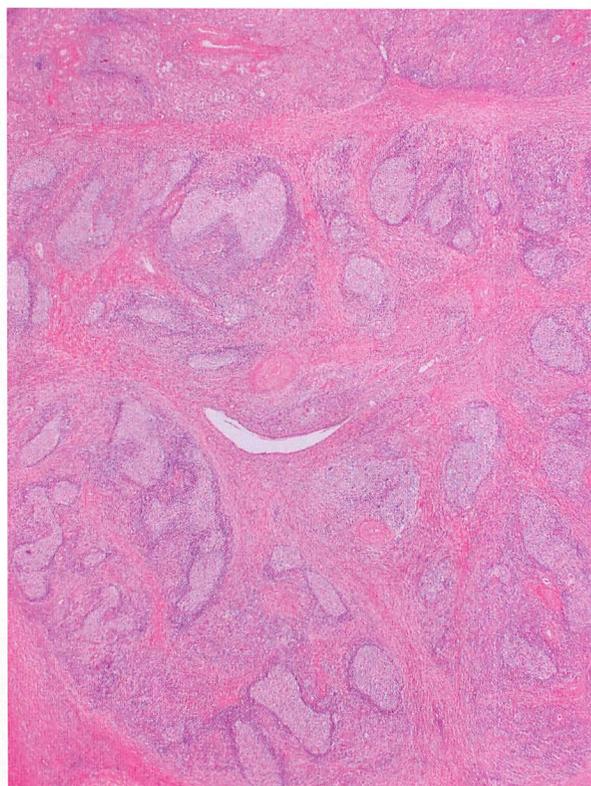
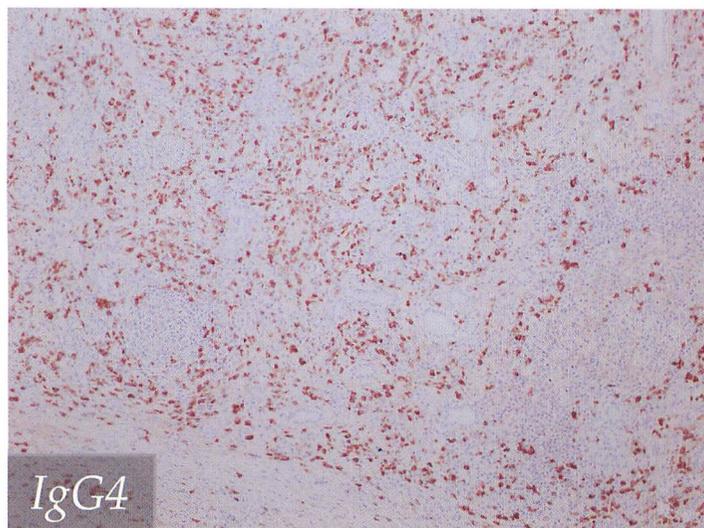
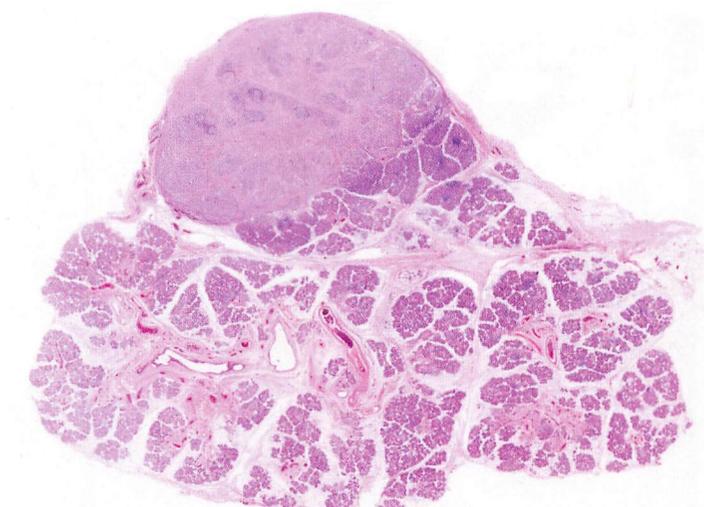


図3 IgG4関連硬化性胆管炎

- A 下部(膝内)胆管と肝門部胆管に狭窄像がみられる。
- B 胆管壁は高度に肥厚する。
- C 胆管半周性に胆管炎がみられる。
- D 胆管壁には壁全層性に密な炎症細胞浸潤と線維化がみられる。
- E IgG4関連硬化性胆管炎と異なり、PSCでは胆管の炎症の主座は内腔側にある。

A	B
C	
D	E



A  
B  
C

図4 慢性硬化性唾液腺炎

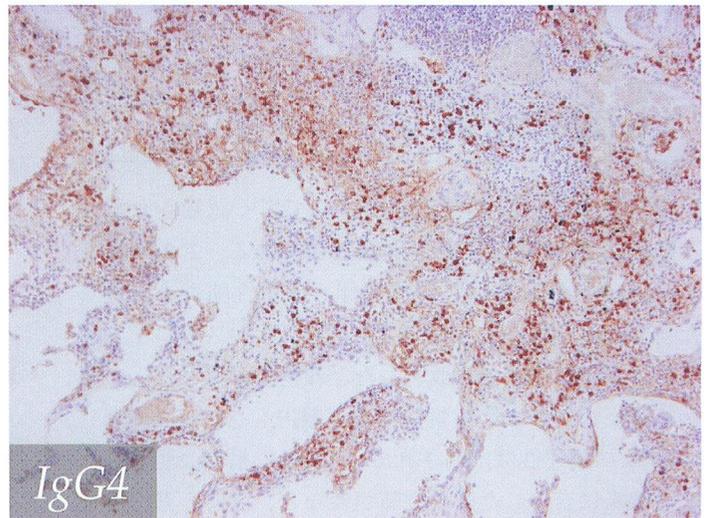
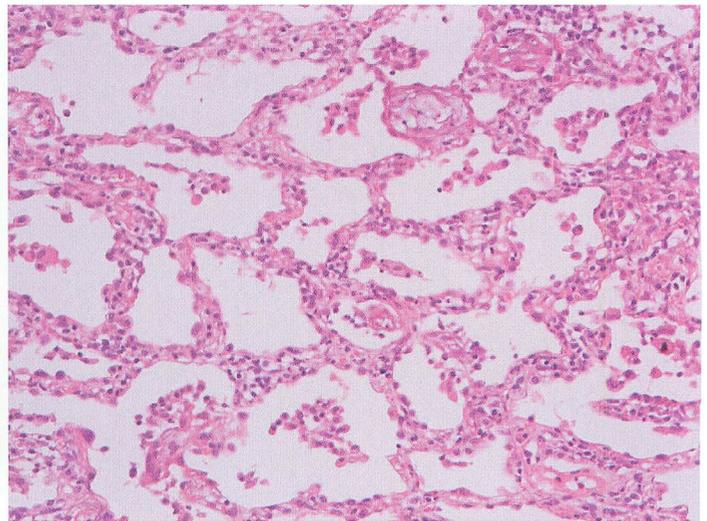
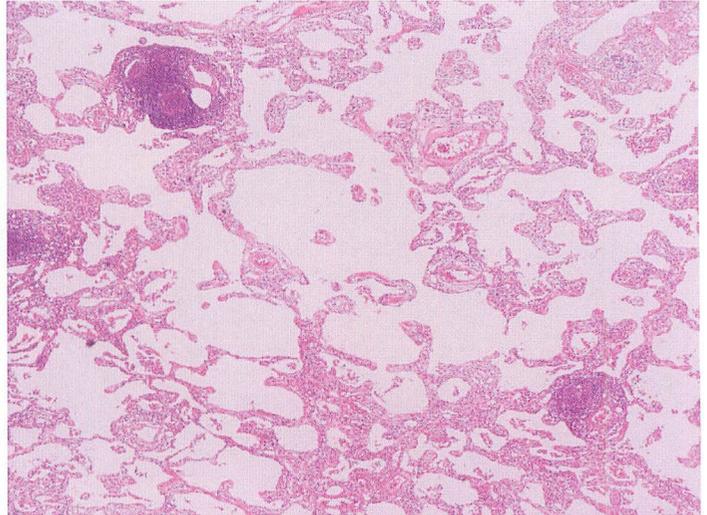
- A 顎下腺には限局性の腫瘍性病変がみられる。
- B 病変内にはびまん性の炎症細胞浸潤がみられ、リンパ濾胞の形成が多数認められる。
- C IgG4の免疫染色で、IgG4陽性細胞の浸潤がびまん性かつ多数みられる。

### IgG4 関連肺疾患

現在まで、IgG4 関連肺疾患として広く認知されているのは、間質性肺炎と炎症性偽腫瘍である。2004年に、多数のIgG4陽性細胞の浸潤を伴う間質性肺炎を合併した自己免疫性膵炎の症例が報告された<sup>12)</sup>。ステロイド治療により間質性肺炎が改善したと報告されている。その後、膵炎合併のない間質性肺炎の報告もされている<sup>13)</sup>。IgG4との関連性は証明されていないが、膵炎、胆管炎、唾液腺炎に合併した間質性肺病変など、今から考えるとIgG4関連疾患と思われる症例報告は以前からなされていた<sup>14)</sup>。IgG4関連の間質性肺炎として報告されている症例には、両側下肺野のびまん性網状影を呈した症例と、限局的な網状影を呈した症例が含まれる(図5A)。

われわれの経験した症例では、組織学的に肺胞隔壁の肥厚と炎症細胞浸潤がみられ、間質の変化は時間的にも空間的にも一様で、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) patternに相当する病理所見だった(図5B、C)。リンパ濾胞の形成や、密なリンパ球・形質細胞浸潤がみられた。好酸球浸潤も散見された。IgG4の免疫染色では、隔壁内に浸潤する多くの形質細胞に陽性像が認められた(図5D)。また、これまでに間質性肺炎症例の組織標本を用いてIgG4の免疫染色を行ったが、びまん性に陽性細胞の浸潤がみられることは極めて稀な現象であり、IgG4関連疾患に特異性が高いと考えられる。

われわれは2005年に肺炎性偽腫瘍と診断されている症例の一部にIgG4関連疾患が含まれていることを報告した<sup>15)</sup>。膵炎や胆管炎でもIgG4関連疾患は腫瘍性病変



A  
B  
C  
D

図5 IgG4関連間質性肺炎

- A 下肺野にはびまん性の網状影がみられる。
- B, C 肺胞隔壁は一様に肥厚し、リンパ濾胞の形成、リンパ球・形質細胞の浸潤を伴う。
- D IgG4の免疫染色ではIgG4陽性細胞の隔壁内への浸潤が確認できる。

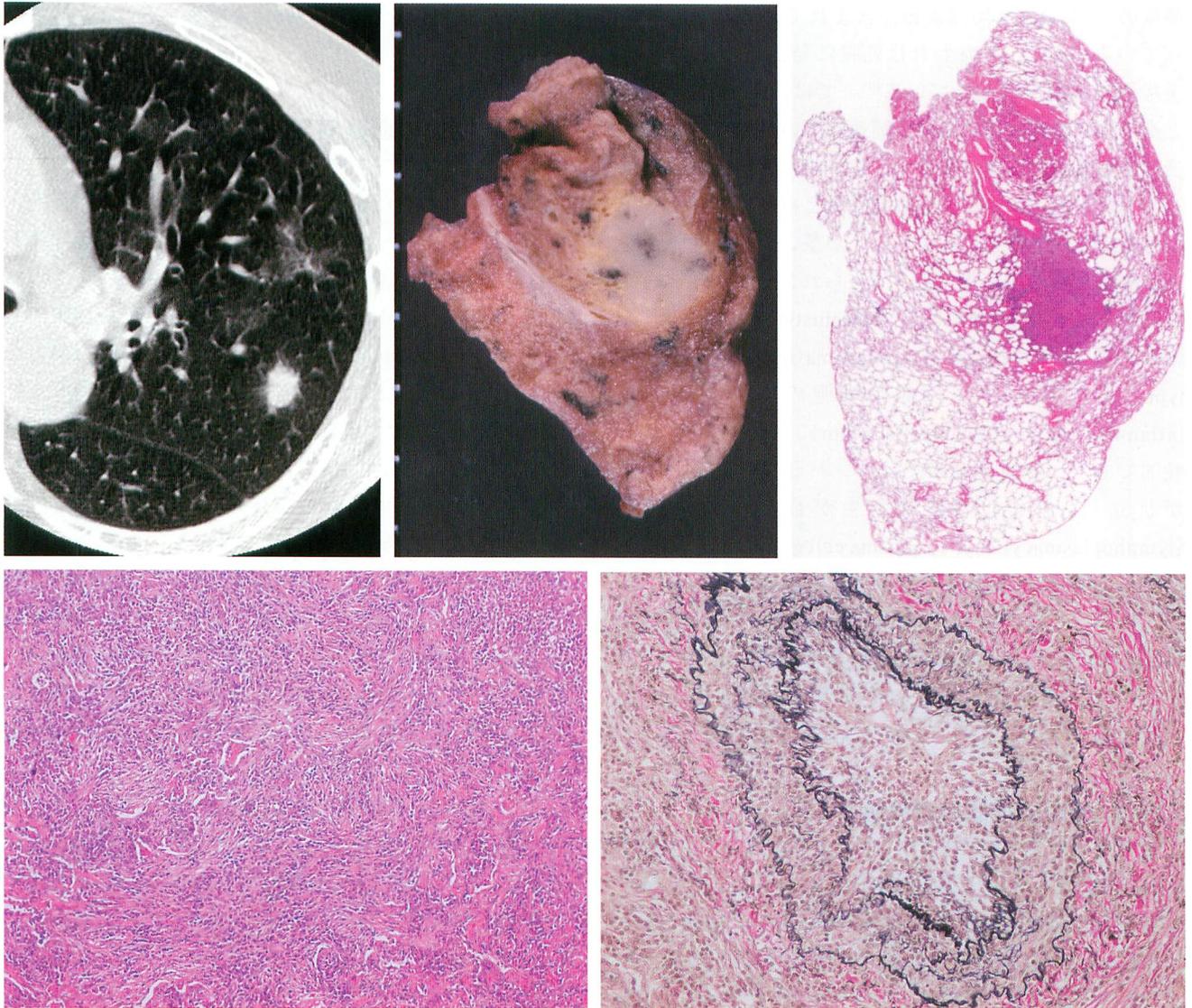


図6 IgG4関連の肺炎症性偽腫瘍

- A CTでは境界明瞭な腫瘤性病変がみられ、周囲にスリガラス様変化を伴う。
- B, C 同一症例のマクロ写真とルーベ像。
- D 組織学的には不規則な線維化と炎症細胞浸潤がみられる。
- E EVG染色では肺動脈にも閉塞像がみられる。

A	B	C
D	E	

を呈し、しばしば炎症性偽腫瘍と診断されていたので、肺の炎症性偽腫瘍の一部がIgG4 関連疾患であることは、容易に理解できる。画像的には境界明瞭な腫瘤性病変を呈し、周囲に軽いスリガラス状変化やスピキュラを伴うことがある(図6A~C)。組織学的には他臓器のIgG4 関連疾患と同様であるが(図6D)、肺にみられる特徴的な所見がある。肺病変では、閉塞性静脈炎に加えて、肺動脈にも閉塞像がみられる(図6E)。なぜ、肺動脈にのみ閉塞像がみられるのかはわかっていないが、大循環系と肺循環系の違いを反映しているのかもしれない。

間質性肺炎と炎症性偽腫瘍以外の病態もIgG4 関連疾患として報告されているが、その全貌は明らかにされていない<sup>16-18)</sup>。われわれは、IgG4 関連肺疾患はかなり多彩な病態を起こしうるとのデータを得ている。びまん性肺疾患やリンパ増殖性肺疾患をIgG4 関連疾患の観点から見直す時期にきているのかもしれない。

### IgG4 関連疾患と炎症性偽腫瘍

上に述べたとおり肝臓の炎症性偽腫瘍と肺の炎症性偽

腫瘍の一部にIgG4関連疾患が含まれていることがわかっている。また、われわれは乳腺に発生したIgG4関連炎症性偽腫瘍も経験している<sup>19)</sup>。では、IgG4関連疾患と炎症性偽腫瘍はどのように関連しているのだろうか。炎症性偽腫瘍の定義は難しく、臨床的に腫瘍性病変を呈し、病理学的には密な炎症細胞浸潤と線維化からなる病変を炎症性偽腫瘍と呼称することが多い。炎症性偽腫瘍はheterogeneousな疾患単位と考えられ、その病理学的特徴により、組織球浸潤の目立つfibrohistiocytic type、形質細胞浸潤の目立つplasma cell granuloma (lymphoplasmacytic typeとも呼ばれる)、紡錘形細胞の増生が目立つinflammatory myofibroblastic tumorに分類するのが一般的である。IgG4関連疾患はリンパ球・形質細胞浸潤が目立ち、紡錘形細胞の増生が目立たない症例 (lymphoplasmacytic type、plasma cell granulomaに相当) かIgG4関連疾患に相当すると考えている<sup>20)</sup>。われわれがこれまでに経験したlymphoplasmacytic typeの炎症性偽腫瘍(plasma cell granuloma)は発生臓器にかかわらずすべてIgG4関連疾患であった。一方、他の2タイプの炎症性偽腫瘍はIgG4関連疾患とは病理学的に異なる。

### IgG4関連の後腹膜線維症

後腹膜線維症は原因不明の硬化性疾患で、その一部にIgG4関連疾患が含まれていると考えられる。自己免疫性膵炎にIgG4関連の後腹膜線維症を合併することはよく知られているが、膵炎のない症例もあり、今後は後腹膜線維症単独の症例でも、IgG4関連なのか非関連なのか診断することが求められると思われる<sup>21)</sup>。IgG4関連の症例と非関連の症例の間に、後腹膜線維症の部位、形態、症状に差があるのか興味を持たれるが、その違いは全くわかっていない。そもそも、IgG4関連の症例と非関連の症例の比率もわかっていない。IgG4関連の後腹膜線維症はステロイドに反応し、非関連の中にもステロイド治療に反応する症例があるようである。すなわちステロイド反応性のみでは、IgG4関連と非関連を区別することはできない。

後腹膜線維症はステロイド治療を試み、抵抗性の場合に外科的に治療されることが多い。画像的に後腹膜線維症が疑われれば、組織診断がなくても治療されてきた症例が多く、retrospectiveに検討するにも病理標本が少ないのが現状である。今後、後腹膜線維症をIgG4関連と

非関連の症例に分け、その特徴を解析することが必要だろう。

### IgG4関連の血管病変

IgG4関連疾患が血管にも病変を起こすことが最近、明らかとなった<sup>22)</sup>。われわれは、炎症性腹部大動脈瘤とIgG4関連疾患が関連しているとの仮説をもち、2年間のprospective studyを行った。その結果、炎症性腹部大動脈瘤の一部がIgG4関連疾患であることが明らかとなった<sup>22)</sup>。炎症性腹部大動脈瘤は外膜のびまん性肥厚を特徴とし、肥厚した外膜にはびまん性の炎症細胞浸潤と線維化がみられる(図7A~C)。リンパ濾胞の形成、閉塞性静脈炎、神経束周囲の炎症の波及など、他臓器のIgG4関連疾患と類似の組織像を呈する。また、IgG4の免疫染色ではびまん性に陽性細胞がみられる(図7D、E)。

炎症性腹部大動脈瘤にはIgG4の関連しない症例もある。IgG4関連の症例と比較すると、内膜の動脈硬化性変化が強くみられ、内膜側の動脈硬化性変化とそれに伴う炎症が関連しているのかもしれないが、その病態の違いはまだよくわかっていない。

炎症性腹部大動脈瘤と後腹膜線維症を包括する概念としてperiaortitisが知られている。これには後腹膜線維症単独、炎症性腹部大動脈瘤単独、後腹膜線維症+炎症性大動脈瘤の3つの臨床病型が存在する。われわれは、IgG4関連疾患もこの3型の病態を呈するため、後腹膜線維症も含めた大動脈周囲の病態をIgG4-related periaortitisとした方が、病態を理解しやすいのではないかと考えている<sup>22)</sup>。

IgG4関連の動脈病変は腹部大動脈だけでなく、他の血管系にも発生する。冠動脈周囲に腫瘍性病変を呈した症例も経験している<sup>23)</sup>。恐らく、他の動脈系にも同様の病態が発生すると思われるが、これまでどのように診断されていた病態に相当するのか、まだ全く想像できない。IgG4関連疾患では組織学的に閉塞性静脈炎や閉塞性動脈炎(肺病変のみ)を呈するが、そのような顕微鏡レベルの血管病変と、大血管周囲の病態は異なると思われる。大血管周囲の病態では閉塞性変化はきたさず、瘤形成など拡張性変化を呈する。

IgG4関連疾患は良性の疾患でIgG4関連疾患が死因になることは少ないと考えられてきた。しかしながら、大動脈瘤は破裂すると致命的となる。IgG4関連の炎症性

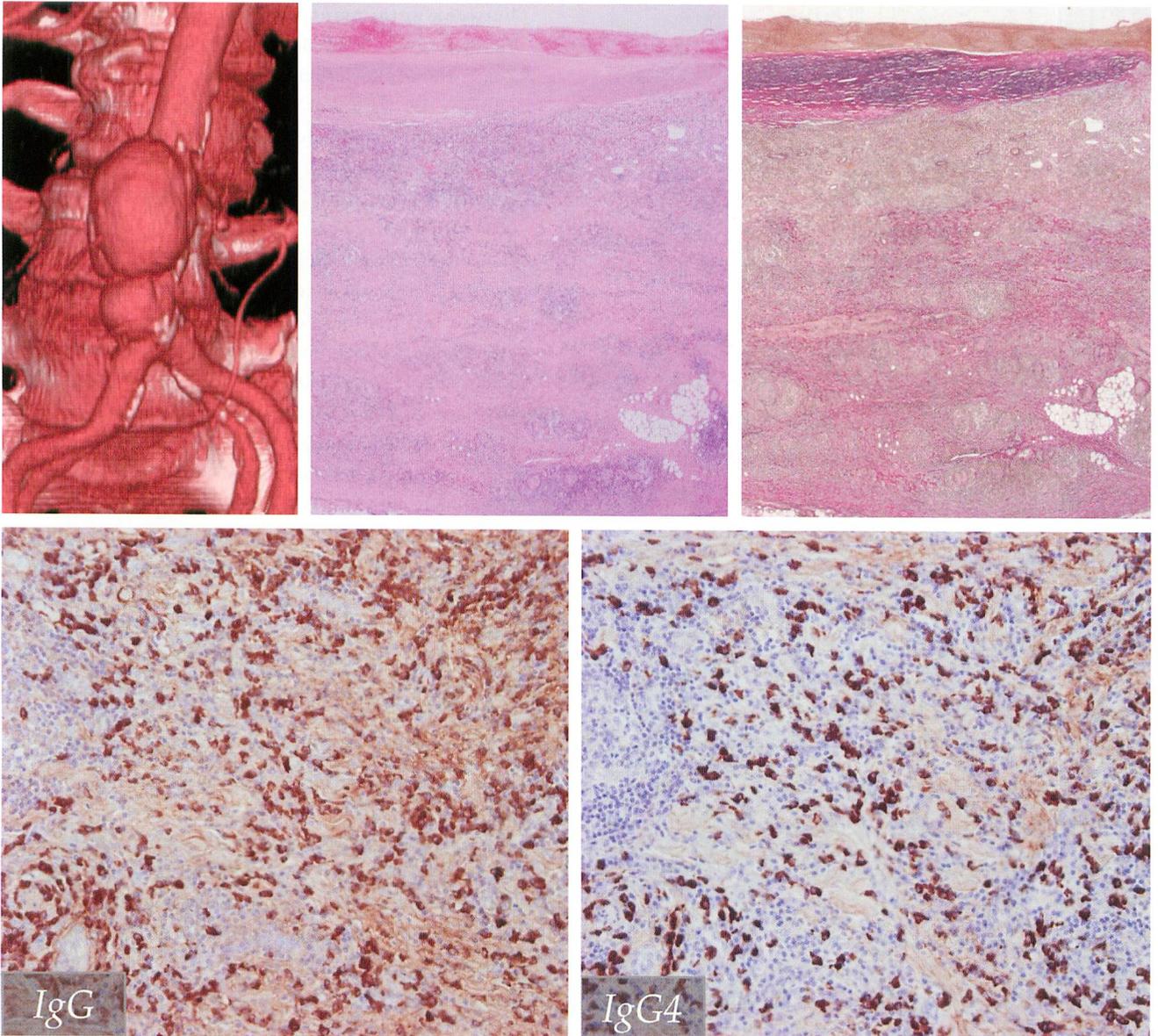


図7 IgG4関連の炎症性腹部大動脈瘤

- A 画像的に腹部大動脈に瘤形成がみられる。
- B, C 外膜のびまん性肥厚がみられる。
- D, E 免疫染色でIgG陽性細胞の浸潤がみられ、そのなかにはIgG4陽性細胞が多数含まれる。

A	B	C
D	E	

大動脈瘤にステロイド治療を行えば、恐らく動脈壁は菲薄化するだろう。IgG4 関連の炎症性大動脈瘤をどのように治療するのか、また動脈病変を有する症例にも、これまで同様にステロイド治療を行ってよいのかなど、動脈病変の治療に関する議論が必要と思われる。

### その他のIgG4 関連疾患

それ以外のIgG4 関連疾患としてよく知られているも

のとして、下垂体炎がある<sup>17)</sup>。稀な病態で、下垂体炎のすべてがIgG4 関連疾患なのか、別の病態が含まれているのかは全くわかっていない。われわれが経験した病態として、頬粘膜の腫瘍性病変、椎体周囲の腫瘍性病変、胸膜の肥厚性病変などがある。恐らくさらに多彩な部位に発生すると思われる。すなわち、発生部位だけでは、IgG4 関連疾患を除外することはできない。発生部位にかかわらず原因不明の慢性硬化性病変であれば、IgG4 関連疾患を疑い、免疫染色や血清学的検査を含め、

慎重に診断することが必要と思われる。

## 今後の課題

IgG4の観点から病変が捉えられてから、まだ7年しかたっていない。過去の症例も蓄積されているが、その慢性経過を十分に把握できていない。われわれが現在捉えているのは急性期の病態がほとんどで、慢性期にどのような病態になるのか興味をもたれる。また、悪性リンパ腫や発癌との関連性も今後議論になるとと思われる。

IgG4関連疾患の病態研究は始まったばかりであり、その病態は解明されていない。IgG4関連疾患はTh2優位の免疫応答を特徴とし、制御性T細胞の活性化が起こっていることをわれわれは報告した<sup>24)</sup>。その特殊な免疫応答がIgG4の産生や線維化と関連していると考えているが、いまだ不明な点が多く残されており、病理学的、免疫学的、血清学的など多角的な研究により、病態を解明する必要がある。

## おわりに

IgG4関連疾患の研究は日本が世界をリードしており、今後も本邦からさらに発展した報告がなされることを期待したい。そのためには1例1例の症例の詳細な検討が求められるだろう。

### 【参考文献】

- 1) 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
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* **359**: 1403–1404, 2002
- 3) Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al: Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* **30**: 1537–1545, 2006
- 4) Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al: Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* **29**: 783–791, 2005
- 5) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* **22**: 387–395, 1991
- 6) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al: Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* **52**: 683–687, 2003
- 7) Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al: IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* **28**: 1193–1203, 2004
- 8) Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al: Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* **62**: 152–157, 2005
- 9) Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, et al: Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* **45**: 1547–1554, 2007
- 10) Takahira M, Kawano M, Zen Y, et al: IgG4-Related chronic sclerosing dacryoadenitis. *Arch Ophthalmol* **125**: 1575–1578, 2007
- 11) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al: Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* **44**: 227–234, 2005
- 12) Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al: Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* **53**: 770, 2004
- 13) Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al: Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* **47**: 291–294, 2008
- 14) Nieminen U, Koivisto T, Kahri A, et al: Sjögren's syndrome with chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and pulmonary infiltrations. *Am J Gastroenterol* **92**: 139–142, 1997
- 15) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al: IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* **36**: 710–717, 2005
- 16) Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al: Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* **12**: 455–457, 2007
- 17) Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M: A case of suspected lymphocytic hypophysitis and organizing pneumonia during maintenance therapy for autoimmune pancreatitis associated with autoimmune thrombocytopenia. *Endocr J* **53**: 563–566, 2006
- 18) Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S, et al: IgG4-positive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* **22**: 360–362, 2007

- 19) Zen Y, Kasahara Y, Horita K, et al: Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum IgG4 level: histologic similarity to sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol* **29**: 275–278, 2005
- 20) Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al: Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* **20**: 884–894, 2007
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Matsumoto Y, Kasashima S, Kawashima A, et al: A case of multiple immunoglobulin G4-related periarthritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm. *Hum Pathol* **39**: 975–980, 2008
- 24) 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