

## IgG4 関連疾患とIgG4 組織反応：病理医からの提言

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中沼, 安二 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/31524">http://hdl.handle.net/2297/31524</a>

## IgG4 関連疾患と IgG4 組織反応 —— 病理医からの提言 ——

なかめま やすに  
中沼 安二

金沢大学医学系研究科 形態機能病理学

《消化器と免疫 48: 80-83, 2011》

### はじめに

IgG4 関連疾患は、膵臓にみられる自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis (AIP) が原型であり、中高年の男性に好発し、血清 IgG 値、特に IgG4 値が高値を呈し、さらに領域性あるいは腫瘤性の病変を形成し、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤を伴う。特に、病変部に IgG4 陽性形質細胞の浸潤が目立つ<sup>1,2,3,4)</sup>。同時に、種々の程度の storiform 状あるいは波状の線維化を伴うことが多く、さらに特徴的な所見として閉塞性静脈炎がみられる。しかし、障害臓器によっては、線維化や閉塞性静脈炎が目立たない例もあり、IgG4 形質細胞の量に関しても、5~50/HPF (高倍率視野) と報告により幅があり、また臓器によっても IgG4 関連疾患診断のための IgG4 形質細胞の設定値が異なる<sup>5)</sup>。IgG4 関連性疾患は、主に我が国を中心に臨床研究が展開され、膵臓のみならず、全身に分布する疾患であることが明らかとなりつつある<sup>2,3,4)</sup>。なお、これらの疾患の殆どは、新しく見つかった疾患というより、従来、他の種々の名称で呼ばれていた疾患が、IgG4 関

連疾患群として再整理されつつあるのが現状と思われる<sup>1,2,3,4)</sup>。

さて、IgG4 関連疾患の臨床研究に関連して、診断や病態に関して、いくつかの課題が浮上しつつある。特に、病変中での IgG4 陽性形質細胞の浸潤や血中の IgG4 値の上昇だけでは、本疾患とは診断できないことが明らかとなりつつある。本シンポジウムでは、病変中の浸潤する IgG4 陽性形質細胞浸潤 (IgG4 組織反応) の機序と意義が検討された。本基調講演では、典型的な IgG4 関連疾患以外で、IgG4 陽性形質細胞浸潤を示す疾患とその病態に関して述べる。ここでは、IgG4 関連リンパ節疾患やその腫瘍化に関しては触れない。

### 腫瘍性疾患での IgG4 陽性形質細胞の浸潤

#### (1) 多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う 特殊な腫瘍

IgG4 関連疾患はしばしば腫瘤形成を示し、その一部は、いわゆる炎症性偽腫瘍と診断さ

れ、また治療されてきたと思われ、炎症性偽腫瘍の一部はIgG4関連疾患に含まれる<sup>2,3,4)</sup>。しかし、炎症性偽腫瘍は臓器により、病理像が多彩であり、複数の亜型が存在する<sup>6)</sup>。例えば肝胆では、線維組織球型、リンパ球形質細胞型、あるいは硬化型などの亜型が知られている<sup>7)</sup>。これらの中で、リンパ球形質細胞型の一部は、IgG4関連疾患と考えられ、ステロイドに著効する。IgG4関連疾患で、炎症性病変が腫瘍性になったものと考えられる。しかし、IgG4陽性形質細胞浸潤を示す、全てのリンパ球形質細胞型の炎症性偽腫瘍が、IgG4関連疾患かどうかは、不明である。さらに、線維組織球型でも、部位により、密なIgG4陽性形質細胞浸潤がみられる。その意義は不明であるが、今後の検討課題と言える。さらに、sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen (SANT) や cutaneous Rosai-Dorfman Disease (CRDD) でも、高度の線維化と形質細胞浸潤、さらにIgG陽性形質細胞、IgG4陽性形質細胞の浸潤がある<sup>8)</sup>。しかし、これらの腫瘍は、AIPなどのIgG4関連疾患との合併は全くなく、IgG4関連疾患とは異なると考えられる。

## (2) 癌腫/前癌病変

最近の研究により、胆道癌および膵癌においてIgG4陽性細胞を伴う症例、あるいは血中のIgG4が高値を示す症例の存在することが注目されており、これら癌腫とIgG4関連疾患との鑑別診断が、極めて重要である<sup>9)</sup>。腫瘍免疫機構では制御性T細胞(Treg)が重要な役割を果たすことが知られており、Tregは、IgG4反応と深く関連する<sup>10,11)</sup>。そして、Treg細胞が膵癌などの悪性腫瘍の免疫回避、病態進展に関与していることが報告されている。膵癌での研究では、膵癌の発癌、進展に伴い、癌組織中へのTreg細胞の浸潤が増加し、癌細胞間に浸潤する細胞傷害性T細胞浸潤は逆に減少すること、さらにはTreg細胞の浸潤が多い膵癌患者は予後が悪いことが報告されている。胆道癌でも、

IgG4陽性形質細胞浸潤を伴う胆道癌症例では、Treg細胞の浸潤が目立ち、腫瘍細胞間に浸潤するCD8陽性のCTLは少数であった。したがって、胆道癌や膵癌では、癌細胞がTreg細胞を介して腫瘍免疫回避を惹起しており、その結果としてIgG4陽性形質細胞浸潤が随伴していると推測される<sup>10,11)</sup>。腫瘍組織に対するIgG4陽性細胞の作用や役割については不明であるが、IgG4陽性形質細胞浸潤が胆道癌の悪性度の指標となる可能性が示唆された。

なお、我々の検討では、IgG4陽性の胆道癌は、全68例の胆道癌症例のうち21例(30.9%)であり、IgG4陽性細胞浸潤は腫瘍の中心部に比し腫瘍辺縁部の間質浸潤部で目立つ傾向があったが、管腔面に露出した癌の固有層内や隣接する非癌部胆道上皮層内にもIgG4陽性細胞浸潤を伴う症例もみられ、胆道癌の中には、IgG4関連疾患からの発癌を示唆するような50/HPF以上の著明なIgG4陽性細胞を伴う症例も存在する<sup>11)</sup>。

## IgG4関連硬化性疾患の悪性化

IgG4関連疾患は、領域性、腫瘍性病変を形成するので、常に悪性腫瘍との鑑別が臨床的に重要である。最近、IgG4関連疾患と癌腫の合併例、あるいはIgG4関連疾患からの癌腫の発生例が、報告されており、IgG4関連疾患は悪性腫瘍のリスク疾患の一つである可能性が注目されている。膵臓では、Loosらが最近、AIPと診断された症例に見つかった進行膵癌症例を報告している<sup>12)</sup>。なお、AIPは、IgG4関連疾患に関連したI型AIPと欧米に多いII型AIPが知られており、我が国に多いI型AIPでの追試や類似症例の集積が必要である。Motosugiらは、IgG4型のAIPに合併した微小な膵癌を報告し<sup>13)</sup>、また、Despandeらは、AIPの病変部で、膵管上皮に膵管上皮層内異型病変pancreatic intraepithelial neoplasm (PanIN)

様病変の存在を報告している<sup>14)</sup>。また、Ohらは、AIPと硬化性胆管炎合併例からの早期の胆道癌を報告し<sup>13)</sup>、堤らはIgG4関連硬化性胆管炎と胆道癌を認めた症例を報告しており、本例は後腹膜線維症も合併しており、IgG4関連硬化性胆管炎を背景に胆道癌が発生した可能性が高い<sup>15)</sup>。さらにIgG4関連硬化性胆管炎の胆管上皮に、前癌病変あるいは早期癌病変である胆管上皮層内異型病変 biliary intra-epithelial neoplasm (BillIN) 2程度 of 異型病変の多発も知られている<sup>16)</sup> (大谷明夫, 私信)。微小な前癌病変あるいは初期病変とIgG4関連疾患、とくにIgG4関連硬化性胆管炎やAIPの膵管病変との関連性が注目される。また、Kamisawaらは、AIPやIgG4関連硬化性胆管炎の膵管や胆管上皮にK-rasの突然変異が高率であることを報告しており<sup>17)</sup>、興味深い。

現在のところ、IgG4関連疾患と悪性肺病鑑別において、絶対的かつ特異的な診断マーカーがないので、本疾患と癌腫の鑑別が重要な臨床的課題であるが、本疾患からの癌腫の発生予知や発癌機序も、将来的には、重要な研究課題と考えられる。

## IgG4陽性形質細胞浸潤と 既知の慢性疾患、非特異的炎症

日常の病理検査の経験から、IgG4陽性形質細胞はIgG4関連疾患とは関係のない、いくつかの既存の炎症性疾患でも出現することが知られている。ここでは、肝胆道系と腎での、IgG4陽性形質細胞浸潤を伴う炎症性疾患を簡単に紹介する<sup>4)</sup>。

肝胆道系では、IgG4関連硬化性胆管炎との臨床的鑑別で常に、話題となる原発性硬化性胆管炎 primary sclerosing cholangitis (PSC) でIgG4陽性形質細胞の浸潤があることが最近、報告され、PSCとIgG4関連硬化性胆管炎との鑑別が、さらに複雑となっている<sup>4,18,19)</sup>。す

なわち、米国のMayo Clinicからの報告で、PSCの胆道の画像所見を呈し、しばしば潰瘍性大腸炎を伴い、血中のIgG4値の上昇や肝組織中でのIgG4陽性細胞浸潤を認めるPSC例が9~20%存在するとされており、急速に進行する例が多く、肝硬変への進展例も多く、予後不良である。さらに、PSCとIgG4関連硬化性胆管炎や自己免疫性肝炎とのオーバーラップ症候群も指摘されている<sup>20)</sup>。

さらに、肝内結石症やその他の肉芽腫性胆道疾患、炎症性疾患でもIgG4陽性形質細胞の浸潤が少なからずみられる。また、自己免疫性肝炎でも、少数例では、軽度のIgG4陽性形質細胞の浸潤があり、ステロイドに奏効することが知られている<sup>21)</sup>。なお、高度のIgG4陽性形質細胞の浸潤を示すAIHは、現在、IgG4関連疾患に含まれている<sup>22)</sup>。

また、腎疾患に関連して、最近、Houghtonらは、100例の腎生検を用い、200倍の視野で10個以上のIgG4陽性形質細胞の浸潤を示す疾患を検討した<sup>23)</sup>。その結果、抗好中球細胞質抗体陽性壊死性糸球体腎炎(5例)、糖尿病性腎症(2例)、特発性間質性腎炎(2例)、膜性糸球体腎炎(2例)、ループス腎炎(1例)にIgG4陽性形質細胞の浸潤が見られたことから、IgG4関連の腎疾患の診断には、IgG4陽性形質細胞の浸潤のみでは、不十分であることを報告している。

## まとめ

IgG4関連疾患とは異なる、種々の程度のIgG4陽性形質細胞浸潤を示す疾患、さらに高度のIgG4陽性形質細胞浸潤を示す疾患がある。特殊な腫瘍、炎症性偽腫瘍、悪性腫瘍/前癌病変などが代表的である。また、IgG4関連硬化性疾患で、悪性腫瘍の合併があり、さらに前癌病変、初期癌病変をみる例があり、今後の検討課題である。IgG4陽性形質細胞の病

変部組織への浸潤は、決してIgG4関連疾患に特異的な現象ではなく、生検材料では、IgG4関連硬化性疾患の診断に慎重な鑑別を行う必要がある。

#### 文献

- 1) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L: International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 40: 352-8, 2011.
- 2) Zen Y, Nakanuma Y: IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 34: 1812-9, 2010.
- 3) Kamisawa T, Okamoto A: IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 14: 3948-55, 2008.
- 4) Nakanuma Y, Sato Y, Harada K: Recent progress of IgG4-related hepatobiliary diseases with emphasis on pathologic aspects and differential diagnosis. *Diagnostic histopathology 2011* (in press).
- 5) Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, et al: IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol* 22: 1287-95, 2009.
- 6) 橋本洋・炎症性偽腫瘍をどうとらえるか. *病理と臨床* 25: 418-20, 2007.
- 7) Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y: Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 20: 884-94, 2007.
- 8) Kuo TT: Is sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen (SANT) an IgG4-related disease? The 2nd Asia-Pacific IAP congress, Taipei, 2011.
- 9) Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al: Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. *World J Gastroenterol* 12: 6225-8, 2006.
- 10) Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, et al: Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 12: 5423-34, 2006.
- 11) 木村康, 原田憲一, 中沼安二. IgG4関連硬化性胆管炎と胆管癌. *消化器と免疫* 47: 131-4, 2010.
- 12) Loos M, Esposito I, Hedderich DM, et al: Autoimmune pancreatitis complicated by carcinoma of the pancreatobiliary system: a case report and review of the literature. *Pancreas* 40: 151-4, 2011.
- 13) Motosugi U, Ichikawa T, Yamaguchi H, et al: Small invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Pathol Int* 59: 744-7, 2009.
- 14) Despande D: Autoimmune pancreatitis. The 2nd Asia-Pacific IAP congress, Taipei, 2011.
- 15) 堤直之, 山口浩, 目黒史織, 他. IgG4関連硬化性胆管炎と胆管癌の合併した一例. *日本病理学会誌* 100: 386, 2011.
- 16) Oh HC, Kim JG, Kim JW, et al: Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 47: 2025-2028, 2008.
- 17) Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Sasaki T: Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 38: 890-5, 2009.
- 18) Zen Y, Quaglia A, Portmann B: Immunoglobulin G4-positive plasma cell infiltration in explanted livers for primary sclerosing cholangitis. *Histopathology* 58: 414-22, 2011.
- 19) Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, Chari S, Lindor KD: Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 101: 2070-5, 2006.
- 20) Kaya M, Angulo P, Lindor KD: Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 33: 537-42, 2000.
- 21) Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T: Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 30: 222-31, 2010.
- 22) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Ichijo T, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K: IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 56: 1471-2, 2007.
- 23) Houghton DC, Troxell ML: An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Modern Pathol* 2011 (in press).

中沼 安二

(金沢大学医学系研究科 形態機能病理学)

〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1

TEL 076-265-2195 / FAX 076-234-4229