

# IgG4-related disease-from the establishment of disease concept to pathophysiology-

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-05-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kawano, Mitsuhiro メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00062391">https://doi.org/10.24517/00062391</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 【総説】

## IgG4 関連疾患 —疾患概念の確立から病態生理まで—

川 野 充 弘

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

## IgG4-related disease

## -from the establishment of disease concept to pathophysiology-

Mitsuhiro Kawano

## はじめに

新規疾患の発見の現場に立ち会えるということは滅多にないことであり、臨床医にとっては、非常に幸運なことである。このような新たに発見された数少ない疾患のうち、21世紀まで見落とされてきた重要な全身疾患にIgG4関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) がある。筆者は幸いにも、IgG4-RDの膵臓病変とIgG4分子の関係が初めて明らかにされた2001年から遅れること3年の2004年より、本疾患の臨床に深く関わる機会を持ち、疾患概念の確立から診断・治療法の提唱と普及まで間近で経験することができた。本稿では、IgG4-RDの疾患概念の確立からその病態生理まで、本疾患に深く関わってきたものの一人として概説する。

## ミクリッツ病 (Mikulicz disease: MD), 自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) から IgG4-RD へ

IgG4-RDは、高齢男性に好発し、全身のあらゆる臓器に腫瘍性もしくは肥厚性病変を起こしうる線維化を伴う慢性炎症性疾患である。IgG4-RDの涙腺・唾液腺病変は、1888年のMikuliczの報告以来、MDとして疾患概念が確立されていた。しかし、1953年に高名な臨床医であるMorganとCastlemanによってシェーグレン症候群 (Sjogren syndrome: SS) とMDは同じ疾患であると結論づけられたことにより、以後MDはSSの一亜型と分類され、忘れられた存在となった。

1991年に膵臓に原因不明の炎症性腫瘍を形成した高齢男性の2症例が報告され、新規疾患として注目された<sup>1)</sup>。1995年に同様の症例に対してAIPという新しい疾患概念が提唱されると、消化器内科医の間でAIPの膵外病変としての涙腺・唾液腺病変が注目されるよ

うになった。2001年は、AIPにとってエポックメイキングな年であった。硬化性膵炎 (その頃はAIPという疾患名は雑誌によってはまだ認可されなかった) 患者において血清IgG4濃度が著しく高いこと、この所見が膵癌や慢性膵炎、原発性硬化性胆管炎、SS等との鑑別に非常に有用であることが、New England Journal of Medicine誌に報告されたのである<sup>2)</sup>。更に、翌年になり、AIP患者の膵臓や膵炎患者に合併した後腹膜線維症の組織にIgG4陽性の形質細胞が多数浸潤していることが、同じ信州大学消化器内科のグループのHamanoらによりLancet誌に報告された。これらの発見により、AIPの病態生理を解き明かす鍵となる分子としてIgGのサブクラスの一つであるIgG4が注目されるようになった。

2003年、都立駒込病院消化器内科のKamisawaら<sup>3)</sup>は、AIP 8例の膵臓及び膵外病変を網羅的にIgG4免疫染色で検討した。その結果、膵臓以外に胆管と胆嚢では8例中8例にIgG4陽性形質細胞 (IgG4-positive plasma cell: IgG4+PC) 浸潤を認め、肝臓の門脈域では検討した3例中3例、胃粘膜では7例中5例、大腸粘膜では2例中2例にIgG4+PC浸潤を認めていた。更に興味深いことにリンパ節6例中6例、骨髄2例中2例にもIgG4+PC浸潤を認めており、この結果は、AIPが消化器系に限局した疾患ではなく、全身の免疫系をおかす疾患である可能性を示唆する所見であった。また、唾液腺では検討した2例中1例でIgG4+PC浸潤を認めていた。これらの結果より、Kamisawaらは、AIPというのは膵臓に限局した病気ではなく全身性自己免疫疾患のような全身疾患の一部であるとして、“IgG4-related systemic disease”という新規疾患を提唱した。

その後、新たな臓器病変として、腎臓 (2004年)、肺 (2004-5年)、後腹膜/大動脈周囲 (2002-9年) などが次々と明らかにされた。また、MDとしてSSの一亜型とさ

れていた疾患に関しては、札幌医科大学のYamamotoらによって、実はSSとは全く異なる疾患であり、IgG4関連涙腺・唾液腺炎であることが明らかにされた。後腹膜に関しては、2002年のHamanoらの報告から既に関連が示されていたが、その後、炎症性腹部大動脈瘤にまで疾患概念が広げられた。

2008年より厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための臨床研究班」(梅原・岡崎班)がスタートし、2011年にこの研究班によって「IgG4-RD」という新規疾患名が採択され、同時に世界最初の診断基準であるIgG4-RD包括診断基準が発表された<sup>4)</sup>。2011年には、アメリカのボストンにおいて世界で初めての国際シンポジウムが開催され、国際的な「IgG4-RD」という新規疾患名の採択と各臓器病変の疾患名が決められ、更に病理所見の評価法のコンセンサスも発表された。

2011年のボストンでの第1回IgG4-RD国際シンポジウム以後、2014年に第2回、2017年には第3回と3年毎に国際シンポジウムが開催されている。2014年の第2回のテーマは、International Consensus Guidanceの作成であり、世界中から集まった42名の専門家による合意に基づいて7つのステートメント(表1)が採択された<sup>5)</sup>。これらは、診断から、治療の開始(寛解導入療法)、寛解期の維持療法、再燃時の治療に関する7項目からできており、6つの項目については、合意は80%以上であったが、「治療開始時からステロイドに免疫抑

表1. ステートメント (国際コンセンサスガイダンス)

1. IgG4関連疾患を正確に診断するには、病歴、身体所見、血液・尿検査所見、画像検査所見に基づいて判断すべきである。
2. 悪性腫瘍や他の類縁疾患の除外のためには、生検による診断の確定が強く薦められる。
3. 症状のある活動性のIgG4関連疾患患者では、治療が必要であり、病変によっては急を要する。症状がない患者でも一部の患者は治療が必要である。
4. 糖質コルチコイド(ステロイド)は、活動性のある未治療の患者にとって、禁忌事項がなければ寛解導入のための第一選択薬である。
5. 一部の患者では治療開始時からステロイドとステロイドの投与量を抑えるための免疫抑制薬の併用が必要である。これは、ステロイド単剤による治療では、結局はコントロールできないためと、長期のステロイド投与は副作用のリスクが高まるためである。
6. 寛解導入療法がうまくいった後は、一部の患者では維持療法に移行することが望ましい。
7. 寛解導入がうまくいってステロイドが中止された患者が再燃した場合、ステロイドを再開する。再燃した場合には、維持療法期にステロイドの投与量を抑えるための免疫抑制薬の併用を考慮すべきである。

制薬を併用すべき」というステートメント5については、国際的な合意は46%と低かった。ガイドラインの作成に関しては、新規疾患のため治療法に関してまだエビデンスがほとんどないことから、時期尚早と判断され見送られた。

2017年の第3回のテーマは、国際分類基準の作成であり、成果は、2019 American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) IgG4-RD分類基準として発表された<sup>6)</sup>。これは、2011年の日本のIgG4-RD包括診断基準以降、2つ目の診断/分類基準であり、その特徴は、他の全身性自己免疫性疾患同様に、診断基準ではなく分類基準とした点である。本来、診断基準ではできるだけ高い特異度(限りなく100%に近い値)が求められるとともに、感度も100%近くが要求されるが、全身性自己免疫性疾患では、この両方を満たす診断基準の作成は事実上不

表2A. IgG4関連疾患のACR/EULAR分類基準 Inclusion Criteria (文献6を参照して作成)

		ポイント
1. 病理所見	著明なリンパ球形質細胞浸潤	4
	著明なリンパ球形質細胞浸潤と閉塞性静脈炎	6
	著明なリンパ球形質細胞浸潤と花筵状線維化	13
2. 免疫染色	別表(表2B参照)	0-16
3. 血清IgG4値	正常または未測定	0
	正常上限以上、2倍以下	4
	正常上限の2.5倍	6
	正常上限の5倍以上	11
4. 涙腺、耳下腺、舌下腺、顎下腺	どれか1セットの対称性腫大	6
	2セット以上の対称性腫大	14
5. 胸部	気管支血管束と小葉間隔壁の肥厚	4
	胸椎周囲を取り巻くバンド状の軟部組織	10
6. 膵臓、胆管	膵のびまん性腫大	8
	膵のびまん性腫大と被膜様構造(capsule-like rim)	11
	上記どちらかの膵病変と胆管病変	19
7. 腎臓	低補体血症	6
	腎盂壁肥厚もしくは腎盂の軟部組織	8
	両側の腎皮質低吸収域	10
8. 後腹膜	腹部大動脈壁の全周性肥厚	4
	下行大動脈(腎動脈より下)、腸骨動脈周囲の軟部組織	8

表2B. IgG4の染色 Inclusion criteria (文献6を参照して作成)

IgG4/IgG比	IgG4+細胞数/hpf			
	0 to 9	評価不能	10 to 50	≥50
0 to 40%	0	7	7	7
評価不能	0	7	7	7
41-70%	7	7	14	14
≥70%	7	7	14	16

IgG4+細胞数/hpf: 400倍強拡大1視野あたりのIgG4陽性形質細胞数

IgG4/IgG比: 組織に浸潤しているIgG陽性形質細胞中のIgG4陽性形質細胞の比率

可能である。むしろ、臨床研究や臨床治験の際にできるだけ均質な患者群を選択するために、ある程度感度を犠牲にしてできるだけ特異度を高めた分類基準が作成されている。したがって、IgG4-RDにおいても、これに準じて分類基準が作成された。新しい基準では、まずentry criteriaとして、主要な11臓器(膵臓、胆管、眼窩、涙腺、唾液腺、後腹膜、腎臓、肺、大動脈周囲、硬膜、甲状腺)に病変がある症例のみを分類する(リンパ節病変のみや稀な臓器病変のみの症例はこの基準では分類できない)。次にexclusion criteriaで発熱やステロイド抵抗性、悪性腫瘍、SLEやSSのように疾患特異的自己抗体陽性[抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎も含む]、多中心性キャスルマン病などの症例を除外した後、inclusion criteria 8項目の合計点数が20以上の場合にIgG4-RDと分類する(感度82.0%、特異度97.8%)(表2)。この新しい分類基準によって、一般臨床医によるIgG4-RDの診断が容易となった。我々は、当科でこれまでに診断したIgG4-RD162例と類縁疾患130例を用いて、ACR/EULAR分類基準のvalidation studyを行った<sup>7)</sup>。類縁疾患は、診断の過程でIgG4-RDを疑い血清のIgG4が測定され、正常者の基準値上限を上回っていたが、最終的に非IgG4-RDと診断された症例と定義した。その結果、感度は72.8%、特異度は100%であった。オリジナルの研究より感度が約10%低かった理由として、疾患特異的抗体陽性のため、exclusion criteriaを満たした症例18例(11.1%)が除外された点があげられた。抗体の内訳は、抗SSA/Ro抗体もしくは抗SSB/La抗体陽性7例、ANCA陽性4例、抗二本鎖DNA抗体陽性5例、抗シトルリン化ペプチド抗体陽性3例であった。しかしながら、抗CCP抗体の2例のみが、実臨床では関節リウマチとIgG4-RDの合併と診断され、残りは全て臨床的にはIgG4-RDであり、全身性自己免疫性疾患と診断された症例はいなかった。したがって、疾患特異的抗体陽性のみでIgG4-RDを否定するのではなく、このような症例の取り扱いには注意が必要と考えられた。

## 1. 臨床所見及び検査所見<sup>8)</sup>

IgG4-RDのうち頻度の高い涙腺病変では、涙腺腫大による顔貌の変化として発見されることが多く、身体所見から早期診断は比較的容易である。同様に、もう一つの頻度の高い病変である唾液腺病変では、両側の無痛性・対称性の顎下腺腫大からIgG4-RDを疑うことは容易である。しかしながら、その他の臓器病変では、臨床症状に乏しいことが多く、画像検査で偶然に発見されることも稀ではない。他疾患を鑑別する際に、非

常に重要な身体所見上や血液検査上の特徴として、IgG4-RDにおいては、一般的に発熱は認められず、CRPの持続高値も認められないという点が挙げられる。この所見によって重要な鑑別疾患であるANCA関連血管炎や多中心性キャスルマン病とは鑑別可能である。IgG4-RDでは、アレルギー性鼻炎や気管支喘息などのアレルギー疾患を合併する頻度が高く(40-50%)、高齢で発症した気管支喘息の精査から診断されることもある。また、これらのアレルギー疾患の合併を反映して、血液中の好酸球増多や血清IgE高値が認められる。もう一つの重要な血清学的所見として高γグロブリン血症もしくは高IgG血症があり、これらが発見の契機となることがある。一部の症例、特に腎病変を持つ症例で高度の低補体血症を合併することがあるが、抗核抗体が陽性となっても全身性エリテマトーデスのような疾患特異抗体が陽性となることは稀である。以上のような所見をもとにIgG4-RDを疑った場合、血清IgG4濃度が高値であれば、IgG4-RDがさらに強く疑われることになる。しかしながら、主に欧米からの報告で、約30%の症例で血清IgG4値が正常であったとの報告があり、一方で、IgG4-RD以外にも様々な疾患(例えば、関節リウマチ患者の17%)で血清IgG4が高値であったという報告がある。したがって、診断の際に血清IgG4濃度に頼りすぎることは危険である。サルコイドーシスのように身体中のあらゆる臓器の病変をきたしうるが、好発臓器は、涙腺、唾液腺、膵臓、腎臓、後腹膜/大動脈周囲の5臓器である。

## 2. 画像所見

IgG4-RDでは、病理所見とならんでその診断には画像所見が重視されている。特に重要なのはCTであり、腫瘍性病変や肥厚性病変を発見することが重要である。他に病変によってはMRIが有用な臓器もあり、多臓器病変をもれなく見つけるにはFDG-PETが良いとする報告もあるが、保険適応上、悪性腫瘍が疑われる場合を除いて多くの症例では適応外である。膵臓や唾液腺の様にエコー検査が有用な病変もある。2019年のACR/EULAR IgG4-RD分類基準では、多くの画像所見が分類基準の項目に取り上げられている<sup>9)</sup>。胸部病変ではCTによる「気管支血管束と小葉間隔壁の肥厚(4ポイント)」または「胸椎周囲を取り巻くバンド状の軟部組織(10ポイント)」、膵臓・胆管病変では「膵のびまん性腫大(8ポイント)」またはCTによる「膵のびまん性腫大と被膜様構造(capsule-like rim)(11ポイント)」または「上記どちらかの膵病変と胆管病変(19ポイント)」、腎臓病変では、CTによる「腎盂壁肥厚もしくは腎盂の

軟部組織 (8ポイント)」または造影CTによる「両側の腎皮質低吸収域 (10ポイント)」, 後腹膜では, CTによる「腹部大動脈壁の全周性肥厚 (4ポイント)」または「下行大動脈 (腎動脈より下), 腸骨動脈周囲の軟部組織 (8ポイント)」が本疾患を代表する重要な画像所見である。

### 3. 病理所見

IgG4-RDで最も特徴的とされるのは, どの臓器にも共通した病理所見が認められることである。最も重要な所見は, 「リンパ球及び形質細胞浸潤」「花筵状線維化」「閉塞性静脈炎」の3つにまとめられる<sup>9)</sup>。3つの病理所見のうち, すべての病変に認められる所見は, リンパ球及び形質細胞浸潤 (図1A) である。最初に膵臓でこの所見を確認したのは都立駒込病院病理医の Kawaguchi ら<sup>1)</sup>であり, 「小葉内や小葉間にびまん性に密な成熟形質細胞・リンパ球浸潤がみられる」という表現で記載された。最初の症例において既にその独特な進展形式である「小葉間間質から膵臓周囲の結合組織に浸潤する様に進展」が報告されており, 「膵管の構造は比較的保持され上皮細胞障害は軽度」という非侵襲的な炎症の特徴も捉えられていた。この様なリンパ球・形質細胞浸潤は, 後にIgG4-RDが様々な臓器に病変を起こすことが明らかになるに従って, 全ての臓器病変に共通する病理所見として注目された。しかしながら, 臓器ごとにこの所見を比較すると, 必ず

しも同じ所見ではないことが明らかとなってきた。例えば, 涙腺や唾液腺では多数の胚中心を有するリンパ濾胞を形成しながら病変が形成されているが (図1B), 一方で膵臓や腎臓, 後腹膜では, 胚中心形成は認められるものの, 涙腺・唾液腺に比べて非常に少なく目立たない。濾胞内には濾胞樹状細胞, B細胞, 濾胞ヘルパーT細胞等が認められ, ここでB細胞は体細胞超突然変異を起こしながら, 未知の抗原に対する高親和性抗体を産生するメモリーB細胞や長期生存形質細胞への分化が起こっているものと考えられている。一方で, 各臓器に共通する重要な所見として, 唾液腺の導管や膵臓の膵管などの正常構造が炎症の中で比較的保たれているという所見がある。例えば, SSでは, 唾液腺には導管へのリンパ球浸潤による導管炎が認められ, 腎臓には, 尿細管炎を伴った尿細管間質性腎炎が認められるが, IgG4-RDでは, 唾液腺における導管の炎症や, 腎臓における尿細管そのものの炎症は, あっても軽度にとどまる。このような所見の違いが, IgG4-RDにおいてステロイド治療後に速やかに機能が回復する理由と考えられている。

2つ目の重要な病理所見は, 花筵状線維化 (storiform fibrosis) である (図1C)。これは, 本疾患の「全身性線維硬化性疾患」という特徴的側面を病理側から特徴付ける非常に重要な所見である。花筵状線維化とは, ゴッホの絵の様なうねった線維化が渦巻状や各々の中心部から自転車のスポーク状に広がる所見であり,

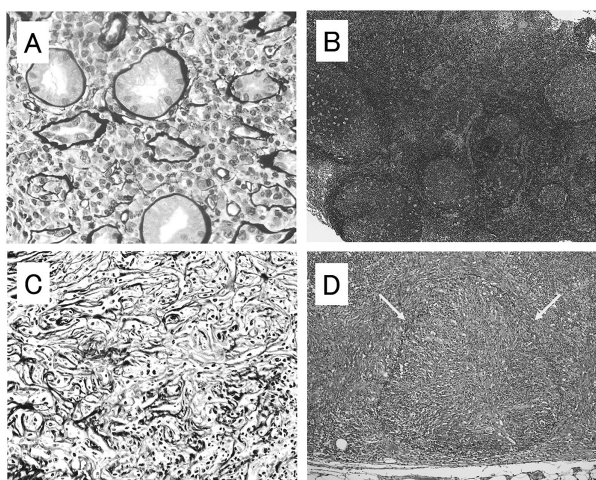


図1A. (PAM染色x400:腎臓) 形質細胞の豊富な尿細管間質性腎炎を認める、尿細管炎は目立たない (文献12より引用)

図1B. (HE染色x40:顎下腺) 多数の胚中心形成を認める

図1C. (PAM染色x200:腎臓) 典型的な花筵状線維化を認める (文献12より引用)

図1D. (EVG染色x10:胃) 典型的な閉塞性静脈炎を認める (矢印)

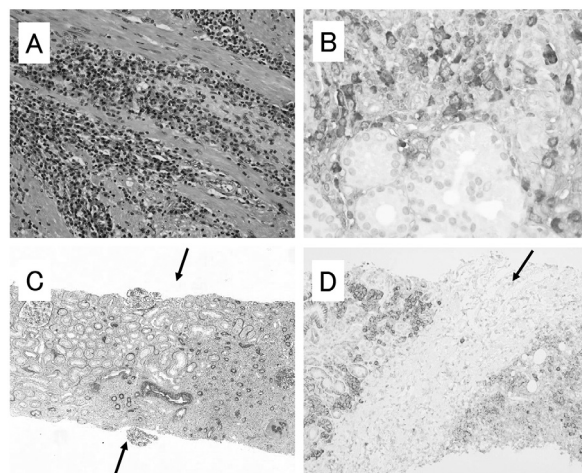


図2A. (HE染色x200:胃) 固有筋層内に多数の形質細胞と好酸球浸潤を認める

図2B. (IgG4染色x400:腎臓) 多数のIgG4陽性形質細胞浸潤を認める

図2C. (PAS染色x40:腎臓) 病変部と非病変部の境界が非常に明瞭である (矢印)

図2D. (CD138染色x100:腎臓) 腎臓被膜外の脂肪織への炎症の進展を認める (矢印は腎被膜)

本疾患に特異的とされている。しかしながら、評価医の間での一致率は必ずしも高くはないと言われており、この病理所見のみからIgG4-RDと断定してしまわないように注意が必要である。我々が、最近、IgG4関連腎臓病の診断基準のvalidation studyを行ったところ、55例のIgG4関連腎臓病のうち、腎臓に花筈状線維化を認めたのは、51例中28例(54.9%)であり、必ずしも陽性率は高くはないことが明らかとなった<sup>10)</sup>。

3つ目の重要な病理所見は、閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)である(図1D)。これは、動脈に伴走する静脈の炎症所見であり、炎症が静脈壁から進展して血管内を埋め尽くすため、周囲の炎症と静脈内の炎症の境界が不明瞭となる。静脈内の炎症をはっきりとらせるために、弾性線維を染めるElastica van Gieson (EVG)染色を行うと、静脈の弾性線維が紫黒色に染色され、閉塞性静脈炎の存在が明らかとなる。

もう一つ、必ずしも全例ではないが、よく認められる所見は、炎症部位への好酸球浸潤である(図2A)。これは、この疾患の特徴であるヘルパーT2(Th2)サイトカイン優位の免疫反応を反映した所見と考えられる。

最後に最も重要な病理所見は、多数のIgG4陽性形質細胞(IgG4-positive plasma cell: IgG4+PC)浸潤である(図2B)。この所見は非常に重視され、どこかの傷害された臓器を生検することにより、IgG4+PCの多数の浸潤を証明することが、この疾患の診断における「gold standard」とされてきた。病理組織を評価する際、多数のIgG4+PC浸潤の指標は、生検組織で強拡大の1視野(high power field: hpf)あたり10以上、外科的切除標本で30/hpf以上、IgG4/IgG比は40%以上とされてきた<sup>9)</sup>。しかし、その後、様々な疾患の生検組織をIgG4で免疫染色することにより、多数のIgG4+PC浸潤自体は、決してIgG4-RDに特異的所見ではないことが明らかとなった。Strehlら<sup>11)</sup>は、27例の口腔内の慢性炎症の病理組織を検討し、平均のIgG4+PCが79/hpfであり、IgG4/IgG比が平均32%(0-84%)であることを示した。また、関節リウマチの滑膜(平均55/hpf)や悪性腫瘍周囲の炎症細胞浸潤部位(平均24/hpf)にも多数のIgG4+PCを認めることが示され、多数のIgG4+PC浸潤を診断の「gold standard」とすることが疑問視されるようになった。その後、特に多数のIgG4+PC浸潤が認められる鑑別すべき疾患として、ANCA関連血管炎や多中心性キャッスルマン病が注目されるようになった。したがって、現在では、臨床所見、検査所見、画像所見、病理所見の全てを総合して慎重に診断すべきであり、IgG4-RDとしては極めて稀な臓器病変の病理所見のみの症例やリンパ節しか病変がないような症例では、特に慎重に診断すべきであると考えられている。

#### 4. 腎臓の病理所見の検討から明らかになったこと

腎臓の特徴的な病理所見は、形質細胞の豊富な尿細管間質性腎炎(tubulointerstitial nephritis: TIN)である。一方で、SSの腎病変も、代表的なものは形質細胞の豊富なTINであることから、一見、非常に似ているように思われる。しかしながら、詳しく見ていくと両者には非常に多くの違いがある<sup>12)</sup>。一番大きな相違点は、その病変分布である。SSでは、間質の炎症は、斑状に分布するが、IgG4-RDでは、病変部と非病変部の境界が非常に明瞭であり(図2C)、造影CTでは、境界明瞭な多発性の造影不良域という特徴的画像所見を呈する。このような画像所見を呈するのは、ごく一部のサルコイドーシスや多発血管炎性肉芽腫症などわずかな疾患に限られる。また、最初に記載されたAIPで特徴的所見とされた「臓器周囲の結合組織に浸潤するように進展する」という特徴は、腎臓でも高頻度に認められており、画像所見や時に腎病理所見で確認される。このような腎被膜を超えた病変(図2D)も、他のTINではまず認められない所見である。尿管管炎がほとんど認められない点も、IgG4-TINの重要な特徴であり、SSのTINとは異なっている。また、涙腺や唾液腺ほどではないが、腎臓にもある程度の胚中心形成が認められ、非常に早期の症例の腎病理を解析したところ<sup>13)</sup>、腎臓の三次リンパ組織の好発部位にリンパ濾胞を作りながら病変が進展してくる可能性が示唆された。

#### 5. IgG4-RDの病態生理(図3)

##### 1) 獲得免疫

IgG4-RDの原因は今のところ明らかではない。しかしながら、血清・組織ともにIgG4が著しく増えており、この原因を究明することがこの疾患の病態生理を明らかにする近道であると考えられている。これまでに、IgG4へのクラススイッチに関係するサイトカインとしてIL-4とIL-10の関与が明らかにされてきた<sup>14)</sup>。金沢大学のZenら<sup>14)</sup>は、IgG4-RDと類縁疾患である原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)や原発性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis: PBC)の病変部よりmRNAを抽出し、ヘルパーT2(Th2)サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-13の発現量を比較したところ、PSCやPBCに比べてIgG4-RDでは19-46倍に発現が亢進していることを明らかにした。同様に、制御性サイトカインであるIL-10及びTGF- $\beta$ も39-45倍に発現が亢進していた。Zenらは、免疫染色にて組織中に多数の制御性T(Treg)細胞が浸潤していることを確認しており、Tregから産生されるTGF-

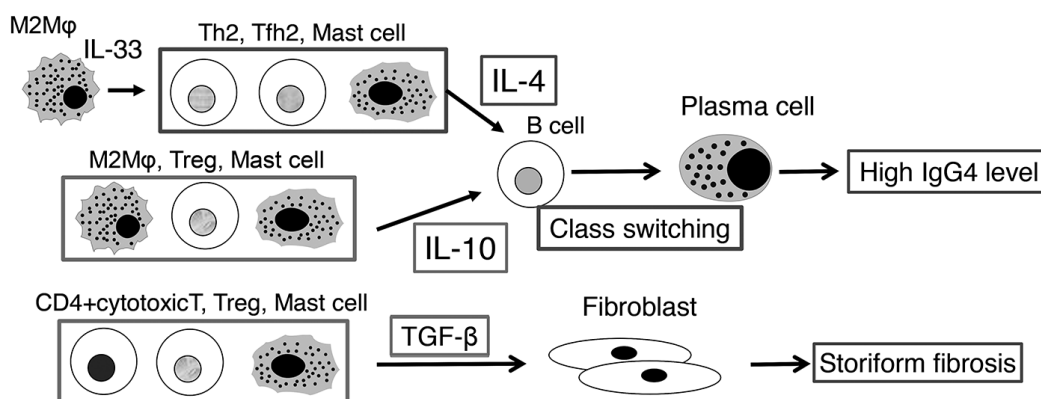


図3. IgG4-RDの病態生理 (参考文献14-19を参照して作成)

Th2: 2型ヘルパーT細胞; Tfh2: 2型濾胞性ヘルパーT細胞; M2Mφ: M2マクロファージ; Treg: 制御性T細胞

$\beta$ が、IgG4-RDの独特な線維化に関係している可能性が示唆された。その後、濾胞性Th2細胞が活動期の末梢血中に増えており、IL-4を産生していることが報告され<sup>15)</sup>、IL-4はTh2細胞以外にも様々な細胞で産生が亢進していることが明らかとなった。

濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞は、リンパ濾胞における胚中心で、B細胞の成熟に関与する。Tfh細胞から産生されるサイトカインであるIL-21は、B細胞内で抗体の遺伝子がV領域遺伝子の体細胞超突然変異 (somatic hypermutation) を起こすことをサポートし、その結果、抗原に対して強いアフィニティーを獲得した抗体が産生される。この様にして成熟した胚中心のB細胞は、抗原に親和性の高い抗体を産生するメモリーB細胞や長期生存形質細胞に分化する。IgG4-RDでは、涙腺・唾液腺病変を中心に多数の胚中心形成が認められ、そこではIL-4やIL-21が産生されていることから、胚中心でIgG4へのクラススイッチが起こっているものと考えられる。

ハーバード大学のStoneら<sup>16)</sup>は、IgG4患者の活動期の末梢血中には形質芽球 (plasmablast: PB) がオリゴクローナルに増殖しておりPBの量は疾患活動性と相関することを示した。また、病変局所にCD4陽性cytotoxic T細胞がオリゴクローナルに増殖していること、これらがTGF- $\beta$ を産生していることを証明した<sup>17)</sup>。したがって、このようなB細胞系、T細胞系の異常クローンが、IgG4-RDの病態生理に深く関与しているのではないかと考えられている。

## 2) 自然免疫

IgG4-RDにおいては、傷害臓器に多くのCD163陽性のM2マクロファージが浸潤しており、このM2マクロ

ファージは、IgG4のクラススイッチに重要なIL-10及びIL-33を産生していることが示された<sup>18)</sup>。組織におけるIL-33のmRNA発現レベルは、IL-4やIL-13のmRNA発現レベルと正の相関関係があることから、IL-4産生もIL-33により誘導される可能性が示唆された。更に、M2マクロファージは、ケモカインであるCCL-18を発現し、線維化にも寄与している可能性が報告された<sup>18)</sup>。

一方、アレルギー疾患において重要な役割を担う組織の肥満細胞もIgG4-RDの組織中に増えており、IL-4、IL-13、IL-10、TGF- $\beta$ を産生することが報告されている<sup>19)</sup>。

## 6. IgG4-RD と自己抗体・病原性抗体

近年、1型AIPにおいてlaminin511-E8, annexin A11, prohibitin, galectin-3等の自己抗原に対する自己抗体が報告され、注目された。京都大学の塩川らは、新生児マウスを使った検討により、患者IgGの病原性を証明した<sup>20)</sup>。新生児マウスに患者のIgGを投与すると、膵臓に浮腫・壊死・出血を伴う病変が誘発された。このことから、1型AIP患者IgG中に、病原性IgG抗体の存在が強く示唆された。一方で、患者IgG1とIgG4を別々に投与するとIgG4よりIgG1の方が強く病変を引き起こすこと、IgG1とIgG4を同時に投与すると病変がIgG1単独の時よりも軽くなることから、IgG4がIgG1の病変形成をむしろ抑制している可能性が示唆された。ヒト由来のIgGはマウス膵臓の細胞外マトリックスに結合していることが確認され、自己抗原の候補として、塩川らはlaminin511-E8を同定した<sup>21)</sup>。この分子に対する自己抗体は、1型AIP患者の51%で陽性であった。更に、マウスにlaminin511-E8を免疫する

ことにより、膵臓にAIPに類似した病変を誘導することに成功した。一方、ハーバード大学のStoneらは、活動期の血中のPBの中で優位に増殖しているオリゴクローナルなPBが産生するIgG4が認識する自己抗原を検討し、galectin-3を同定した。更に、同グループは、患者血清を用いて、laminin511-E8, annexin A11, galectin-3, prohibitinの4つの抗原に対する反応性を比較検討したところ、galectin-3のみ、陽性率が高く、他の3つの抗原に対する自己抗体出現の頻度は、健常人とIgG4-RD患者の間で差を認めなかった<sup>22)</sup>。この様に、自己抗原に関する研究は、まだ十分な検証がなされておらず、今後、国際共同研究を含めた多数の症例を用いた検討により、どの候補分子が本当に本疾患に関係があるのか、関係があるとしたら診断や活動性評価のバイオマーカーとなるかの検証が必要である。

## 7. おわりに

IgG4-RDの疾患概念の確立から、臨床的特徴、最新の国際分類基準、病態生理について概説した。IgG4-RDは我が国で発見され、疾患概念が確立された疾患であり、今後もオールジャパン体制で共同研究を行うことにより、この疾患の病態生理が解明され、ステロイドに変わる治療法が確立されることが望まれる。

## 謝 辞

本総説の執筆の機会を与えていただきました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長の杉山和久教授ならびに関係の方々には厚く御礼申し上げます。

## 参 考 文 献

- 1) Kawaguchi K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol.* 22(4): 387-395, 1991
- 2) Hamano H, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 344(10): 732-738, 2001
- 3) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 38(10): 982-984, 2003
- 4) Umehara H, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 22(1): 21-30, 2012
- 5) Khosroshahi A, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7): 1688-1699, 2015
- 6) Wallace ZS, et al: The 2019 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 79(1): 77-87, 2020
- 7) Mizushima I, et al: Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 12: keaa783. doi: 10.1093/rheumatology/keaa783. Online ahead of print.
- 8) Kamisawa T, et al. IgG4-related disease. *Lancet.* 385(9976): 1460-1471, 2015
- 9) Deshpande V, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 25(9): 1181-1192, 2012
- 10) Saeki T, et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Jan 4. doi: 10.1007/s10157-020-01993-7. Online ahead of print.
- 11) Strehl JD, et al. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol.* 64(3): 237-243, 2011
- 12) Kawano M, et al. IgG4-Related Kidney Disease and IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis. *Semin Liver Dis.* 36(3): 283-290, 2016
- 13) Miyanaga T, et al. Tertiary lymphoid tissue in early-stage IgG4-related tubulointerstitial nephritis incidentally detected with a tumor lesion of the ureteropelvic junction: a case report. *BMC Nephrol.* 22(1): 34, 2021
- 14) Zen Y, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45(6): 1538-1546, 2007
- 15) Akiyama M, et al. Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(9): 2476-2481, 2015
- 16) Mattoo H, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 134(3): 679-687, 2014
- 17) Della-Torre E, et al. A CD8 $\alpha$ - Subset of CD4+SLAMF7+ Cytotoxic T Cells Is Expanded in Patients With IgG4-Related Disease and Decreases Following Glucocorticoid Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 70(7): 1133-1143, 2018
- 18) Furukawa S, et al. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. *Sci Rep* 7: 42413, 2017
- 19) Takeuchi M, et al. T helper 2 and regulatory T-cell cytokine production by mast cells: a key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 27(8): 1126-1136, 2014
- 20) Shiokawa M, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut* 65(8): 1322-1332, 2016
- 21) Shiokawa M, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med* 10(453): eaaq0997, 2018
- 22) Liu H, et al. Disease Severity Linked to Increase in Autoantibody Diversity in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 72(4): 687-693, 2020