IgG４関連疾患

信州大学内科講師
浜　野　英　明
（聞き手　池脇克則）

IgG４関連疾患についてご教示ください。

＜東京都勤務医＞

池脇　浜野先生、IgG４関連疾患の背景を見ますと、どうも日本で生まれた疾患だということで、まず基本的なところからお聞かせください。

浜野　IgG４関連疾患についてお話をさせていただく前に、自己免疫性膵炎という病気のお話を先にしたいと思います。

自己免疫性膵炎は、膵癌と鑑別をするのが困難なこともある疾患です。原因は不明ですが、膵臓の慢性炎症であると考えられています。膵臓自体は固く腫大しまして、その変化は膵臓全体に及ぶこともありますが、局所的に見られることもあります。局所的に見られる場合は、あたかも膵臓に腫瘤をつくるような病変として認められます。

また、膵管、膵臓の管は細く、ギザギザと不整になり、この膵管像も自己免疫性膵炎の大きな特徴です。以前には、この特徴ある膵管の形態から、膵管狭細型膵炎とも呼ばれていました。

膵臓は十二指腸のほうから、全体を頭部、中部、尾部と分けて表現することが多いですが、膵頭部、つまり十二指腸に近い部分の病変では、下部胆管の狭窄を伴い、高頻度に閉塞性黄疸として発症します。また、糖尿病の発症や増悪で発見されることもあります。しかし、それ以外には初期に特徴的な自覚症状がないことが多いようです。黄疸や糖尿病の症状が出てくるころには、体重減少や倦怠感を伴っていることも多いようで、これらの症状は膵癌の臨床像とも似ており、特に腫瘤をつくるようなタイプの自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別が難しい場合も少なくないのです。

日本では、以前から腫瘤形成性膵炎という呼び方をすることもありますが、

これは膵癌と鑑別が難しい特別な膵炎のことです。過去に腫瘤形成性膵炎と呼ばれていた症例の中にも、自己免疫性膵炎が含まれていたことも予想されます。

池脇　今、先生がお話しになった自己免疫性膵炎が、IgG４関連疾患と何かつながりが出てくるのだろうと思いますが、もう少しそのあたりを教えてください。

浜野　自己免疫性膵炎の発症年齢は50～70歳代と中高年に多く、性差は男性が全体の70～80％と多い特徴があります。また、血液検査ではγグロブリンが上昇しており、免疫グロブリンのIgG上昇を70％程度の症例で認めます。また、リウマチ因子が30％程度で陽性となります。これらのことから、この疾患が何らかの自己免疫性疾患であることは以前より指摘されていました。

現在では、経験的にステロイド治療が有効であることがわかっています。この疾患に世界で初めてステロイド治療を試みられたのは1975年のことです。岐阜県にあります大垣市民病院で、当時、消化器内科の医師でした中野聡先生が、最初に自己免疫性膵炎に対してステロイド治療を施行しております。現在、中野先生は岐阜県の大垣女子短期大学の学長としてご活躍です。

中野先生と、私、何回かお話をさせていただいたことがありますが、その最初のステロイド治療を施行した患者さんには、今でいう十分なインフォームド・コンセントを取られたようです。実は、患者さん自身が医師、ドクターでして、後にお話ししますけれども、シェーグレン症候群も合併していると考えられていました。当時、有名な先生方にも中野先生がご相談されて、それでもよくわからないが、自己免疫性疾患の可能性もあるので、ステロイド治療をということで患者さんにご提案され、了解していただいた上でのスタートだったということです。

この世界で最初にステロイド治療をした症例は、まさにIgG４関連疾患の代表的臨床像を呈しております。この患者さんは、50歳代の男性で、初めは両側顎下部の腫脹を認め、当時としてはシェーグレン症候群の可能性が考えられていました。そしてその後に膵臓が腫大してきたという経過です。実は、自己免疫性膵炎でこういう顎下腺など唾液腺腫脹も３割程度の高頻度に認めることが現在ではわかっています。ステロイド治療により、この患者さんは膵臓の腫大などの症状は見事に軽快しましたが、ステロイドの減量につれてまた腫大を認め、再度ステロイドを増量することで軽快しているという経過です。

この症例は、自己免疫性膵炎で高率に唾液腺腫脹も合併すること、またステロイド治療によって軽快するが、再燃することがあるという２つの重要な

特徴を示しており、私は自己免疫性膵炎を学ぶ臨床医にとってバイブルのような報告であるというふうに考えています。

池脇　シェーグレン症候群という言葉も出てきましたし、いよいよIgG４関連疾患としての認識ということなのでしょうけれども、まだまだ私、全体像がつかめません。IgG４関連疾患との関連についてもう少し教えてください。

浜野　自己免疫性膵炎についてですが、以前から７割程度の患者さんで血清IgGが高値となることがわかっていました。実は、IgGにはIgG１からIgG４まで、４つのサブクラスがあります。そして、IgG４が自己免疫性膵炎の患者さんでは高率に上昇していることを2001年に私たちが報告いたしました。４つのサブクラスでは、通常はIgG１が最も多く、反対にIgG４は最も少ないのですが、そのIgG４が自己免疫性膵炎の患者さんの90％以上で上昇していることがわかったのです。

しかし、血清IgG４の上昇がこの疾患にどういう意味があるのか。あるいは、病気の原因は何なのかについては、まだわかっておりません。

また、自己免疫性膵炎の患者さんの膵臓の一部を顕微鏡で見ますと、多くのリンパ球や形質細胞といった炎症細胞が浸潤しています。そこで、特別な免疫染色をしてみますと、浸潤している形質細胞の多くは細胞の表面にIgG４という免疫グロブリンがくっついていることもわかりました。これを、IgG４陽性形質細胞というふうにいいます。この染色方法は、IgG４に対する市販されている抗体を使用した免疫染色で、IgG４免疫染色と呼ばれ、最近では病理医の先生方の間でもかなり浸透してきていると思われます。

実は、先ほどの症例で説明した顎下腺が腫脹した症例も、その顎下腺の一部を顕微鏡で観察しますと、やはりIgG４免疫染色で陽性となる形質細胞を多く認めることがわかってきています。

一方、膵臓には変化がなく、唾液腺の腫脹だけを認める患者さんもおいでになることもわかっています。その患者さんたちも、自己免疫性膵炎の患者さんと同じく、血清IgG４が上昇しており、やはり唾液腺の病理学的検査ではIgG４陽性形質細胞が多く見られるということもわかってきました。

以前では、おそらくこのような患者さんはシェーグレン症候群として認識されていました。しかし、本来のシェーグレン症候群は唾液腺や涙腺などの乾燥症状、ドライアイ、ドライマウスといった症状が主なのですが、IgG４陽性形質細胞を多く認める場合は、そういった乾燥症状よりも、腫大、腫脹、腫れる、そういった症状がメインだということです。

その後の検討で、本来のシェーグレン症候群ではIgG４陽性形質細胞の浸潤をほとんど認めないこともわかりまして、現在では血清IgG４の上昇があり、IgG４陽性形質細胞の浸潤を多く認める涙腺・唾液腺腫脹の症例については、本来のシェーグレン症候群とは区分して、ミクリッツ病ということが多くなっています。

池脇　IgG４陽性形質細胞が早期に浸潤するというのがこの関連疾患なのだろうということですね。

浜野　そうです。

池脇　臨床像、治療を含めて、整理していただけますか。

浜野　自己免疫性膵炎やミクリッツ病のように、腫脹などの病的変化があり、血清中のIgG４上昇と組織中に多くのIgG４陽性形質細胞を認めるものをひっくるめて、IgG４関連疾患と呼ぶことが多くなってきているというふうにご理解いただくと、わかりやすいかと思います。

現在、IgG４関連疾患としては、膵臓、涙腺、唾液腺以外に、肺、後腹膜、腎臓、胆管、前立腺、甲状腺、リンパ節、下垂体などにも同様の病変を認めることが報告されてきています。

後腹膜では、後腹膜線維症の一部がこのIgG４に関連しており、症例によっては尿管狭窄を伴い、水腎症として発症することもあります。

肺病変は、咳嗽、咳症状が強く、気管支壁肥厚をCTで認める場合、あるいは肺門縦隔のリンパ節の腫脹、肺野に腫瘤を認める場合など、いろいろなパターンが報告されています。

これら、ほかの臓器で認められた病変の多くは、これまでその病態がよくわからなかったというのが正直なところです。それが、IgG４によって、どうも幾つかの臓器に同様の変化を認める疾患があり、それらは臓器が異なっていても、病態は同一であり、それをIgG４関連疾患とまとめて表現していこうというのが現在の考え方になっています。

IgG４関連疾患は、共通してステロイド治療が有効ですが、最初に報告した症例にもありましたが、ステロイドを減量してきますと、３～４割では数カ月から数年後に再燃といって、また症状がぶり返してきます。このような場合は、再度ステロイドを増量することで、また軽快します。しかし、症例によっては何回も再燃を繰り返す例もあり、このような症例では疾患活動性が高いことが考えられます。

まとめますと、IgG４関連疾患は次の２つに集約できます。まず１つは、血清IgG４上昇と腫脹など病的変化を認める病変組織中に著明なIgG４陽性形質細胞を認める。２つ目に、臨床経過は時間的・空間的多発性を特徴とするということになります。時間的多発性は高頻度に再燃を認めるということ

ですし、空間的多発性は膵臓、唾液腺、肺など、いろいろな臓器に病変を認めるということです。さらには、これら多臓器の病変は必ずしも同時に見られないことも少なくありませんで、その意味で時間的かつ空間的多発性ということになります。

今後はさらにほかの臓器にもIgG４関連疾患と認識される病変が拡大していく可能性もあります。したがって、多くの先生方にIgG４関連疾患と呼ばれる病態が、いろいろな臓器で認めることがあるということをぜひご理解していただく必要があると考えられます。

池脇　IgG４関連疾患の臨床像というのはなかなか難しいと思うのですけれども、少なくとも血中のIgG４が高いというのが一つの手がかりというふうに考えますと、これをお読みの先生方でも、測定可能なのでしょうか。

浜野　2010年の４月から保険適用も通っております。ただ、ほとんどが外注検査になっておりますので、まずはIgGの値を測っていただく。あるいは、総蛋白が高いということでまず気づかれる場合もありますし、最近はあまり測定されないのですが、膠質反応といって、ZTT、TTTが高値だということでも引っかかってくる場合もあります。その辺が手がかりになるかと思います。

池脇　ありがとうございました。