

## 免疫系疾患

### IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)

#### 1. 概要

従来、シェーグレン症候群、キャッスルマン病、悪性リンパ腫、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、キュツナー腫瘍、間質性腎炎、各臓器癌などと診断されてきた症例のなかに、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤または腫瘤形成を特徴とする疾患群が存在し、これを我々は IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) と命名した。

IgG4+MOLPS は、全身諸臓器に発生する可能性があり、全診療科の臨床医に周知が必要であるにも関わらず、当該疾患の認知度は低く、既存の疾患と混同されたり、原因不明疾患として取り扱われてきた。さらに、IgG4+MOLPS は適切な治療を行えばコントロール良好の疾患であるにも関わらず、臓器癌や血液悪性疾患と間違われ治療されてきた可能性がある。このような現状を考慮し、IgG4+MOLPS の疾患概念の確立と診断基準の制定を行い、広く臨床医の注意を喚起することが急務である。今回、「新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究班」を組織し、IgG4+MOLPS の疾患概念の確立と診断基準の制定を目指す。

#### 2. 疫学

倫理委員会承認施設から順次、症例登録を行い解析中である。IgG4+MOLPS は全診療科に関係する疾患であるにも関わらず、まだ広く周知されておらず、明確な診断基準も確立されておらず、通常の全国調査では正確な疾患の把握は困難である。そこで、人口流動の比較的少ない石川県を例にとり、定点観測法により患者発症数を推計した。その結果、発症患者の平均年齢は 62 歳であり、経過良好な疾患であることを考慮し、国内の患者数はおよそ 26000 人であると推計された。

#### 3. 原因

IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘤形成あるいは組織浸潤を特徴とする、本邦から発信された新たな疾患概念である。自己免疫疾患的な側面を持つ一方、アレルギー性疾患の合併が高頻度に認められるという特徴を有する。慢性経過をとることより、持続的な抗原感作が起こっている可能性がある。しかし、通常の IgM, IgG1 を介した免疫応答に対して、何故、IgG4 へのクラススイッチが誘導されるのか未だ不明である。現在、DNA マイクロアレイやプロテインミックスの手法を用いて解析中である

#### 4. 症状

IgG4+MOLPS は、血清 IgG4 高値と組織中への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする疾患である。全身のあらゆる臓器に出現する可能性がある。また、傷害臓器固有の症状により、臨床像は非常に多彩である。

現時点では単一の診断基準は制定されていない。昨年度は、当研究班で「IgG4+MOLPS 診断の手引き」を作成し、公表した。その概要は、IgG4+MOLPS を強く疑う臨床症状および臨床病態として、(1)対称性の涙腺・耳下腺・顎下腺のいずれかの腫脹、(2)自己免疫性膵炎、(3)炎症性偽腫瘍、(4)後腹膜線維症、(5)生検組織病理診断で形質細胞性リンパ増殖症または Castleman 病の疑いがある。という 5 項目にした。さらに、IgG4+MOLPS と診断するための必須条件として、a)血清 IgG4 値>135mg 以上、b)病理組織におけ

る IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞 > 40% 以上という大項目について班員全員の合意が得られた( 診断の手引き参照 )。現時点では、眼瞼・唾液腺・耳下腺に腫瘤形成する「IgG4-ミクリッツ病診断基準」と自己免疫膵炎に関して「IgG4-自己免疫性膵炎診断基準」が確立している。

## 5 . 合併症

IgG4+MOLPS は、全身諸臓器に IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤と腫瘤形成を呈する疾患である。従って、合併症というよりは、全身諸臓器に腫瘤による圧排症状や機能障害が出現する。本来、良好な疾患であるにも関わらず、疾患概念の未確立のために、臓器癌や血液悪性疾患と間違われ治療されてきた。また、ミクリッツ病、自己免疫性膵炎、間質性腎炎、後腹膜線維症、慢性甲状腺など、従来、独立の疾患と考えられていた疾患が重複するという特徴をもつ。

## 6 . 治療法

IgG4<sup>+</sup>MOLPS という新たな概念が生まれるまで、本疾患は様々な既知の疾患として誤った診断及び治療を受けていた可能性がある。例えば、膵臓病変は膵臓癌として拡大手術を受けたり、リンパ節病変は悪性リンパ腫として抗がん剤治療を受けていた可能性がある。また涙腺・唾液腺病変はシェーグレン症候群として無治療経過観察されていた可能性もある。本疾患はステロイド治療で劇的な改善が認められるため、適切な診断と治療指針の確立が重要である。今後、IgG4+MOLPS の診断基準制定を行うと同時に、治療プロトコール作成のための前向き研究を開始中である。

## 7 . 研究班

新規疾患、 IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患 ( IgG4+MOLPS ) の確立のための研究班