

1 内科臨床の立場から

はじめに

IgG4 関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)は、21 世紀になって初めて認識された慢性炎症性の全身疾患である^{1,2)}。臨床的には、非常に症状に乏しい疾患であるため、各臓器の専門医により、ミクリッツ病、自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)、後腹膜線維症のように、それぞれ別の病気として認識され、治療されてきた³⁾。

2001 年、信州大学の浜野らは、AIP の血清 IgG4 濃度が他の類縁疾患に比して著しく高いことを報告し⁴⁾、以後、IgG のサブクラスの 1 つである IgG4 が、AIP のバイオマーカーとして注目されるようになった。さらに、2002 年には、同じグループにより、AIP の膵臓や後腹膜に浸潤している形質細胞の多くが IgG4 染色陽性であることが示され⁵⁾、病変部における IgG4 の関与の重要性が示された。

IgG4 が AIP に関与しているという発見を踏まえて、様々な疾患において血清 IgG4 濃度が測定されるようになった。たとえばミクリッツ病と AIP のように、IgG4 高値の疾患どうしの関連性が検討され、IgG4 関連疾患という全身性疾患の全体像がおぼろげながら見えるようになった。

IgG4-RD が、AIP という膵臓のみに限局した疾患ではなく、全身疾患であると最初に提唱したのは、都立駒込病院の神澤らである。2003 年に、膵臓以外に肺や骨髄、唾液腺などを IgG4 で免疫染色し、膵臓以外の様々な臓器に IgG4 陽性細胞の浸潤が認められることを示し、「IgG4-related autoimmune disease」という呼称を提唱した⁶⁾。

その後、2004 年には、腎病変が発見され^{7,8)}、大動脈周囲病変が続き⁹⁾、ほとんどすべての臓器に病変をきたしうることが明らかにされた。名称に関しては、日本の厚生労働省の研究班により IgG4 関連疾患(IgG4-related disease)と命名され¹⁰⁾、ボストンの第 1 回国際シンポジウムで、国際的にもこの名称が採

扱われた¹¹⁾.

疫学

IgG4-RDは、中高年の男性に好発する^{1,2)}。1型AIPの平均年齢は67歳、IgG4関連腎臓病の平均年齢は65歳という過去の報告がある。井上らによるIgG4-RD 235例の検討では、年齢の中央値67歳で男女比は4:1であった¹²⁾。

IgG4-RDは、症状に乏しい疾患であるため、有病率は過小評価されている可能性がある。梅原らは、石川県での2003年から2009年までの患者数をもとに、罹患率は10万人に0.28~1.08人、日本の患者数は6,700~26,000人(20年)と試算している¹⁰⁾。一方、1型AIPの全国調査では、10万人あたり1.4人と推定されている¹³⁾。

IgG4 関連疾患の検査所見

IgG4-RDで最も重要な血液検査所見は、高IgG4血症である^{4,12)}。一般的に、健常人の血清IgG4濃度は通常は135mg/dL以下であり、血清IgG値の3~6%である。対照的に、IgG4-RDでは多くの症例で高値となり、活動期には1,000mg/dL以上の症例もしばしば経験する。また、血清IgG4/IgG比は、IgG4-RDでは通常8%をこえると言われている¹⁴⁾。200例以上の症例を検討した日本からの報告では、91%が血清IgG4高値であり、中央値は470mg/dLで最高は4,150mg/dLであった¹²⁾。同様に、中国の多数例の検討でも、血清IgG4高値は高頻度に認められている。彼らの118例の報告では、3例を除いてすべての症例で血清IgG4高値であった¹⁵⁾。一方、欧米の検討では、血清IgG4が正常値を示す症例も多く存在し、血清IgG4高値は、診断の際に感度においても特異度においても十分ではないと報告されてきた¹⁶⁾。これらの報告は、主としてアメリカからのものであり、アジアと欧米との差が、人種の違いによるものか、対象症例の選び方の問題か、今後の注意深い国際共同研究による検討が必要である。

血清IgG4濃度に次いで、重要で高頻度に認められる検査所見として、高IgG血症がある^{17,18)}。多くの場合、血清の総蛋白の高値や高ガンマグロブリン血症で気付かれ、IgG4-RD診断の糸口となる。IgG4以外のサブクラスがすべて測定された症例の評価では、IgG4以外に、高IgG1血症が認められることが多かった^{16,17)}。一方で、IgAやIgMは高値とならないのが特徴であり、これらが

高値をきたすことの多い多中心性キャッスルマン病との鑑別に有用である¹⁹⁾。

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高頻度に合併する^{17, 18)}。これを反映して、しばしば、高IgE血症や好酸球増多を認める。IgG4関連腎臓病41例の検討では、高IgE血症は、約70%に認めていた¹⁸⁾。

傷害臓器によって頻度の異なる血液所見として、低補体血症がある。IgG4-RD全体では、10~30%の報告が多いが²⁰⁾、IgG4関連腎臓病では、50%以上の症例で低補体血症を認める²¹⁾。低補体血症を伴った場合、多くの症例でC3、C4ともに低下し、Ch50が10以下となる症例もしばしば経験する。さらに、間質性腎炎を伴う症例では、再燃時のマーカーとして補体が有用であり、治療で正常化した補体が再燃時には再び低下したと報告されている^{22, 23)}。IgG4は、IgGのサブクラスの中で、ほとんど補体の活性化能をもたない唯一のサブクラスである。したがって、IgG4それ自体は低補体血症を引き起こしにくいと考えられてきた。このように、現在までのところ、IgG4-RDにおける補体の役割や低補体血症の発症機序は、解明されていない。

しかし、腎臓の病理所見の評価により、補体が消費されるメカニズムが少しずつ明らかにされつつある。間質性腎炎の合併例では、尿細管の基底膜に補体の沈着が高頻度に証明された^{24, 25)}。尿細管基底膜には、C3やC1qに加えてIgG4やIgG1の沈着を認めることから^{25, 26)}、IgG4ではなくIgG1が免疫複合体形成に関与しているのではないかと考えられている。しかしながら、傷害を受けていない尿細管基底膜には補体や免疫グロブリンの沈着は認められず、補体の沈着は、炎症の原因というよりは結果であるとの説が有力である。今後、多数例の経時的な血清補体値のフォローにより、腎臓病以外でも、補体が疾患活動性のマーカーとなりうるかの評価が必要と考えられる。

IgG4関連疾患において高頻度に認められる自己抗体として、リウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)がある。RFはIgG4関連疾患の約30%に陽性と言われている¹⁷⁾。抗核抗体(anti-nuclear antibody: ANA)に関しても、以前には、高頻度に陽性となると言われてきた¹⁷⁾。しかし、詳細な検討により、陽性例の多くは80倍以下であることが明らかとなった。さらに、ANA高値の症例でも抗Sm抗体、抗RNP抗体のような疾患特異的抗体は、ほとんどの場合に陰性である²¹⁾。IgG4関連涙腺・唾液腺炎では、しばしばシェーグレン症候群との

鑑別が問題とされるが、IgG4-RD では、ごく稀な例外を除いて、抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体はともに陰性である¹⁷⁾。したがって、抗 SSA/Ro 抗体が陽性で IgG4 高値の症例をみた場合、IgG4-RD とシェーグレン症候群が合併した場合(頻度的には非常に稀)とシェーグレン症候群に IgG4-RD 様の病態が合併した場合の2つの可能性が考えられ、注意深く診断する必要がある^{27, 28)}。同様に、IgG4-RD では、抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)は一般的に陰性であるが、陽性の場合、ANCA 関連血管炎と IgG4-RD の合併と考えるべき場合と、ANCA 関連血管炎に IgG4-RD 様の病態が合併した場合の2つの可能性を考えて診断する必要がある^{29, 30)}。特に、ANCA 関連血管炎の中でも多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis: GPA)や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)では、IgG4-RD 類似の血清 IgG4 高値や組織中の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴いやすいことから、慎重な鑑別が必要と考えられる³¹⁻³³⁾。

IgG4-RD では、ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病とは異なり、炎症反応はほとんどあがらない。赤沈は軽度～中等度の亢進例が存在するが、血清 CRP 値はほとんどの症例で正常である。

IgG4 分子の生化学的特徴

IgG4 は IgG のサブクラスの中で最も少なく、健常人では IgG の 3~6% と言われている(表 1)。アレルギーに関係する免疫グロブリンと言われており、養蜂業者において、IgE と蜂毒との反応をブロックし、アレルギー症状を軽減させる遮断抗体としての役割が知られている。

分子の特性としては、免疫グロブリン H 鎖どうしのジスルフィド結合がはずれ、異なる H 鎖と結合する Fab-arm exchange という現象が知られている³⁴⁾(図 1)。これは、IgG1, IgG2, IgG3 には見られない現象であり、IgG4 が免疫

表 1 ● IgG のサブクラス

	血清濃度	補体活性化能
IgG1	900mg/dL	++
IgG2	300mg/dL	+
IgG3	100mg/dL	+++
IgG4	50mg/dL	-

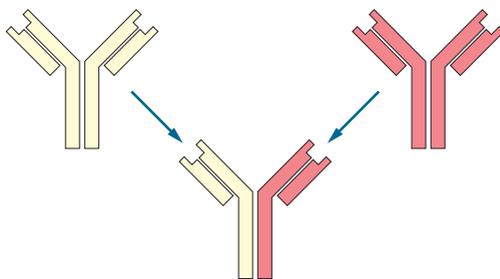


図1 ● Fab-arm exchange

複合体を作りにくいことと関係がある。

全身症状と臓器病変

1. 全身症状の特徴

IgG4 関連疾患は、一般的に症状が乏しく、ゆっくり進行するのが特徴である²⁾。診断の10年以上前から顎下腺の腫大に気付かれていた症例も報告されている。また、未治療でも進行性に増悪するとは限らない。経過により、未治療で自然に病変が消失する症例が報告されている^{35,36)}。一方で、尿細管間質性腎炎のように、比較的急速な経過で腎機能が低下する症例もある。全身症状として、数カ月で5~10kgの体重減少や倦怠感を認めることはあるが、発熱はほとんど認めない。臓器別病変に関しては、サルコイドーシスのように、全身のほとんどあらゆる臓器をおかす(表2)。それぞれの病変については、2011年のポストン国際シンポジウムで臓器別の呼称が提唱された³⁷⁾(表2)。その後、新たに神経、消化管、睪丸/副睪丸、尿管、尿道病変なども報告され、臓器病変の1つとして認識されつつある。以下に代表的臓器病変について概説する。

2. 1型自己免疫性膵炎と硬化性胆管炎

AIPは1型と2型に分類されるが、本邦ではIgG4が関連する1型がほとんどである³⁸⁾。1型AIPはIgG4-RDのprototypeであり、IgG4-RD発見の糸口となった疾患である³⁹⁾。臨床的には膵内胆管の狭窄に起因する閉塞性黄疸を主訴とすることが多く、膵炎発作で認められる強い腹痛を呈することはほとんどない³⁹⁾。検査所見では、閉塞性黄疸を反映し、ビリルビン、胆道系酵素の上昇