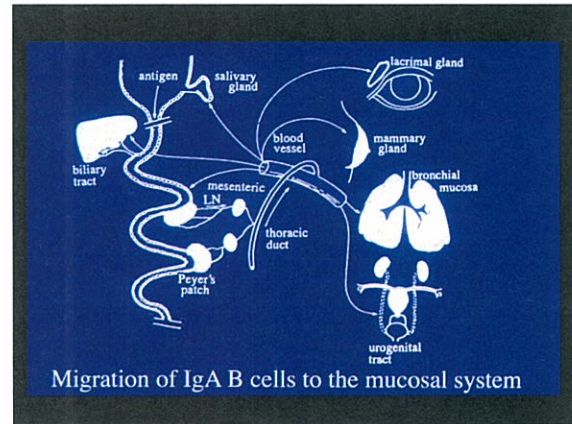


IgG4関連疾患: MALTリンパ腫と  
キャスルマンとの鑑別

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

	EATL	type II EATL
頻度	80-90%	10-20%
免疫表現型		
CD8	大部分陰性(80%)	大部分陽性(80%)
CD56	陰性	陽性
CD3	+	+
CD5	-	-
CD7	+	+
CD4	-	-
CD103	+	+
TIA1, Granzyme	+	+

眼付属器MALTリンパ腫と  
IgG4関連疾患



眼付属器のリンパ増殖性疾患: 自験例のまとめ

診断	検体数 (%)
MALT リンパ腫	164 (58%)
びまん性大細胞型B細胞性	32 (11%)
その他のリンパ腫 (原発マンデル細胞リンパ腫1例を含む)	30 (11%)
反応性リンパ組織増生など	58 (20%)
計	284

謝辞: 岡山医療センター 大島浩一先生

眼付属器リンパ増殖性疾患の臨床病理

組織型	症例数	性別 男:女	年齢(平均)	部位			
				両側性	結膜	涙腺	眼高
MALT リンパ腫	37	22:15	23-86 (60.3)	6	14	7	16
びまん性大細胞型	5	3:2	45-75 (65.2)	1	1	2	2
マンデル細胞	1	1:0	69 (69.0)	1	0	0	1
反応性リンパ増生	22	14:8	28-78 (54.8)	8	1	15	6
計	65	40:25	23-86 (58.9)	16	16	24	25

Mod Pathol 14: 641, 2001

## 対象と方法

岡山大学大学院病理学(腫瘍病理)分野の症例ファイルより

眼付属器リンパ増殖性疾患 112例  
(眼窩内病変 78例, 結膜病変 34例)

抗IgG4抗体(The Binding site)をもちいて検索

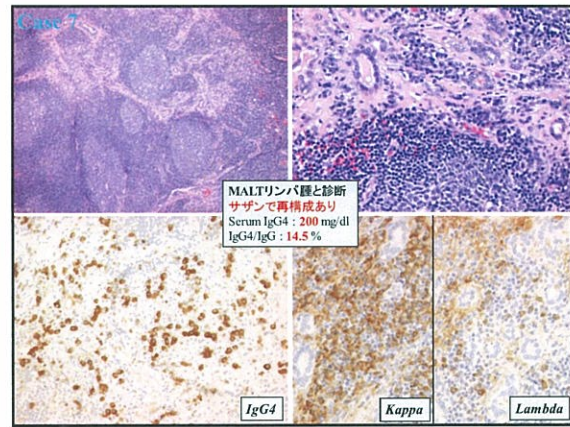
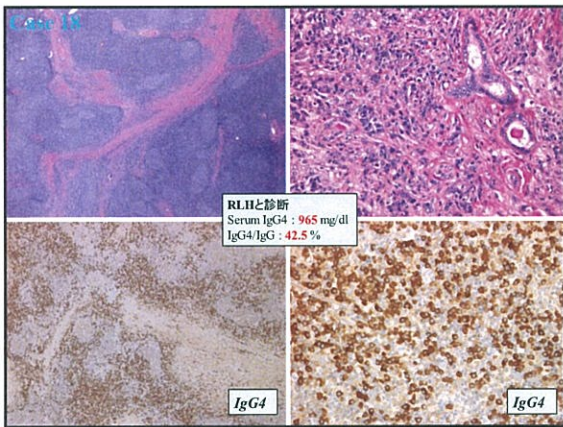
判定は Kamisawa et al. (Gut 2003; 52: 683) による

## 結果

部位	IgG4関連疾患	%
眼窩内	21 / 78	26.9
結膜	0 / 34	0

### IgG4関連疾患の特徴

- 39~86 yrs, 平均=60.4歳
- 男性: 女性=10: 11
- 涙腺の巻き込み; 17例 (80.9%)  
    **両側涙腺腫脹; 12例 (70.6%)**
- 他部位病変; 6に唾液腺腫脹 (28.6%)



## 眼付属器IgG4関連MALTリンパ腫

年齢	性別	病変部位	臨床病期	血中IgG4+	血中IgG4/IgG+	IgL制限	遺伝子再構成
64	M	Lt. orbital mass	IE	200	14.5	+	+
57	F	Bil. lacrimal mass	II E	540	36.2	+	+
56	M	Bil. lacrimal mass	III E	126	10.2	+	+
65	F	Bil. lacrimal mass	II E	268	18.3	+	+
65	F	Lt. orbital mass	I E	116	8.0	+	+
57	F	Bil. lacrimal mass	II E	68.5	5.1	+	+
55	M	Rt. lacrimal mass	I E	112	10.4	+	+

\* 治療後に測定

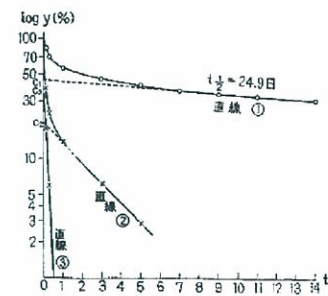


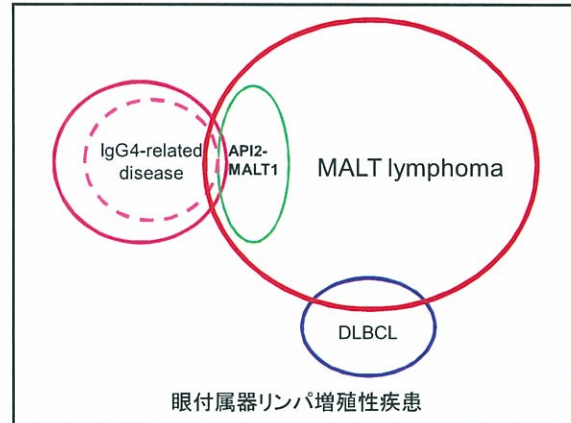
図1 血漿中の<sup>125</sup>I-IgGの濃度曲線

IgGの半減期: 24.9日 横田ら <http://hdl.handle.net/10470/2008>

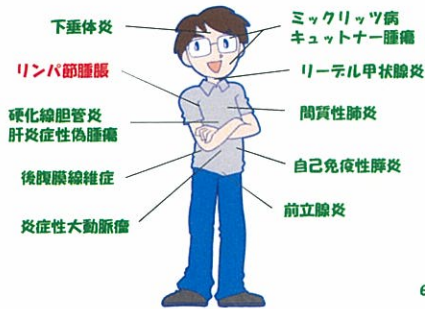
### 眼付属器IgG4関連疾患のまとめ

- ・ IgG4関連疾患は大半の例が涙腺を侵す
- ・ 涙腺を侵す症例は両側性が多い
- ・ 組織学的特徴は胚中心を伴うリンパ組織増生と線維性硬化像
- ・ 好酸球浸潤と血中IgE上昇を示すことが多い
- ・ ステロイド治療により軽快するが、中止により再燃する例がある
- ・ 放射線治療に抵抗性を示す例がある
- ・ 臨床的CRと判定された例でも血中IgG4が高値を示す例が多い
- ・ IgG4関連の慢性炎症を背景に腫瘍性病変(MALTリンパ腫)が発生する例がある(MALTリンパ腫の約12%)

Sato Y, Yoshino T et al. *Pathol Int.* 2008

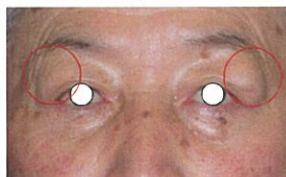


### IgG4関連疾患



1892年Johann von Mikulicz-Radeckiが初めて報告した、ミクリッツ病症例→1953年Morgan& CastlemanがMikuliczはシェーグレンの一種と報告し長い間顧みられなかった

### Ocular adnexal IgG4-related disease



Mikulicz's disease



### われわれの現在までの報告

- ・ Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int.* 2008 ;58:465
- ・ IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2008;88:428
- ・ Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol.* 2009;22:589
- ・ Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol.* 2010 Oct 24. [Epub ahead of print]

### "IgG4"って何?

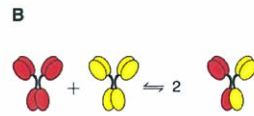
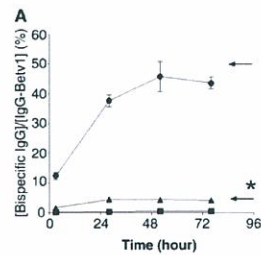
- IgG サブクラス: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- 血清 IgG4 < 105 mg/dl, 血清 IgG4/IgG < 6%
- 機能はほとんどわかっていない。しかし、
- 血清IgG4 が上昇するのは、
  - 天疱瘡
  - 気管支喘息
  - 枯草熱
  - 寄生虫感染
- 天疱瘡では IgG4 は皮膚の自己抗原を認識

### IgG4関連疾患:自己免疫性膵炎から

- Hamano H et al. Sclerosing pancreatitis. N Engl J Med. 2001;344:732-8.
- IgG4のみならずIgEが高い。CH50低い。
- 喘息14%、アレルギー性鼻炎40%で合併
- Mayo: PBCのうち9%がIgG4陽性。IgG4関連疾患は膵に始まり、胆管に出現することが多い。IgG4正常(<135mg/dl)は1-2割。
- 炎症性動脈瘤の4割がIgG4関連: periaortitis
- 水腎症、腎の炎症性偽腫瘍、肺病変-----。

### IgG4: WHO?

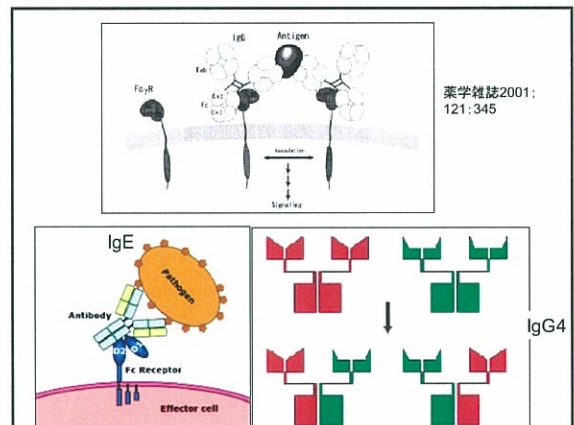
種類	割合	胎盤通過	補体活性化	Fcへの結合
IgG1	66%	する	2番目に高い	高い
IgG2	23%	しない	3番目に高い	極めて低い
IgG3	7%	する	最も高い	高い
IgG4	4%	する	しない	低い
IgE		しない	しない	+



### IgG4は非常にユニークな存在

- IgE(アレルギー性非細菌性抗原) vsIgG(抗細菌型抗体IgG2)
- IgG4はTH2依存性(IgEと同様)
- IgG4はIgEに拮抗的でIgG4の登場でアレルギー症状が軽減
- IgG4: 半分の分子を交換するFab-arm exchange→左右不対称の構造 Fabとして働く→Fc receptorを介するシグナリングが起こらない
- IgG4はIL10や他の抗炎症性サイトカインでも誘導
- IgG4はrheumatoid factorに近い構造

Aalberse RC et al: Immunoglobulin G4: an odd antibody  
Clin Exp Allergy 2009; 39: 469-477



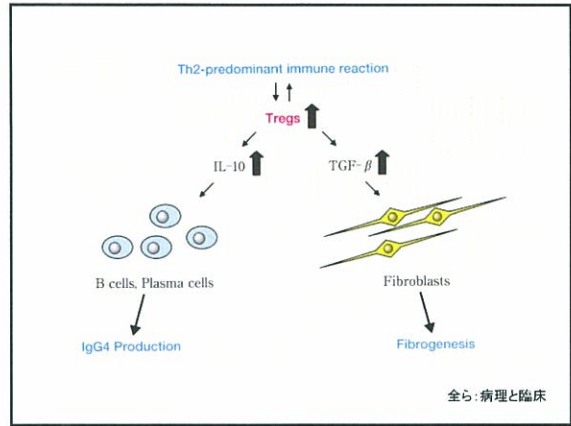
### IgG4関連疾患の病理発生

- Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5 and IL-13)
- 抑制性サイトカイン (IL-10 and TGF- $\beta$ )

IL-4	: B細胞に作用してIgE産生を促進
IL-5	: 好酸球の浸潤と活性化
IL-13	: IgE産生と好酸球浸潤に関与
IL-10	: B細胞に作用してIgG4産生を促進
TGF- $\beta$	: 線維化を促進

- CD4+CD25+細胞は線維化部分に多く認められる  
→ **線維化の部分にIgG4+細胞が多い**
- IgG4関連疾患では**IgE高値**や**好酸球浸潤**をみることが多い

Sato Y, Yoshino T et al. *Mod Pathol* 2009; 22: 589.  
*Hepatology* 2007; 45: 1538.  
*Ann Rheum Dis*. 2008 in press



### IgG4関連疾患の診断基準(案) 梅原班、岡崎班合同

**【概念】**  
IgG4関連疾患とは、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。  
**罹患臓器**としては膵臓、胆管、涙液腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。  
病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。  
臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全などに重篤な合併症を伴うことがある。  
治療には**ステロイド**が有効なことが多い。

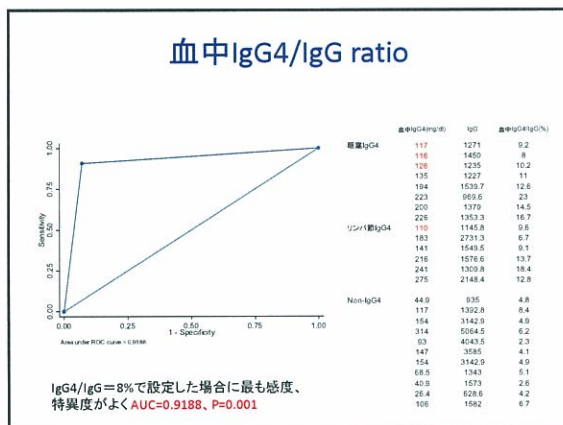
### IgG4関連疾患の診断基準(案) 梅原班、岡崎班合同

**【臨床診断基準】**

- 1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。
- 2) 血液学的に高IgG4血症 (**135 mg/dl以上**)を認める。
- 3) 病理組織学的に以下の2つを認める。
  - ①組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
  - ②IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比**40%**以上、あるいは10/HPFを超える。

上記のうち、1)+2)+3)を満たすものを**確定診断群 (definite)**、  
1)+3)を満たすものを**準確定診断群 (probable)**、  
1)+2)のみを満たすものを**疑診群 (possible)**とする。

但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、**悪性リンパ腫**など)や類似疾患 (Sjogren症候群、原発性硬化性胆管炎、**Castleman病**、二次性後腹膜線維症、Wegener肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss症候群など)と鑑別することが重要である。



### IgG4関連疾患 vs 多発性キャッスルマン病

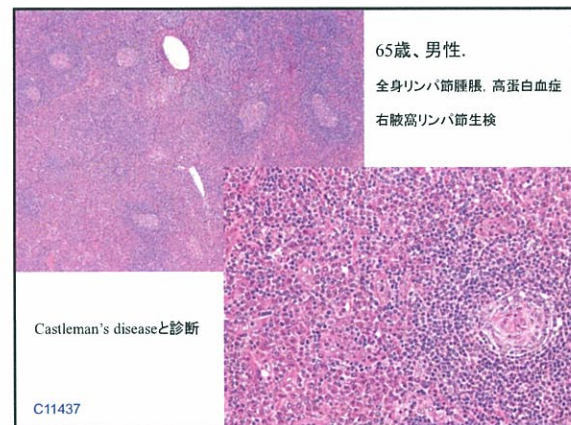
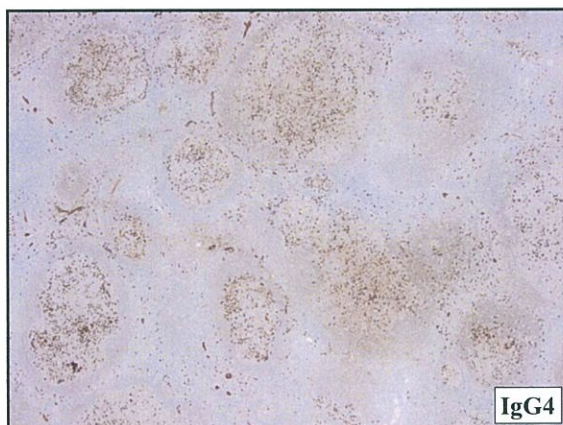
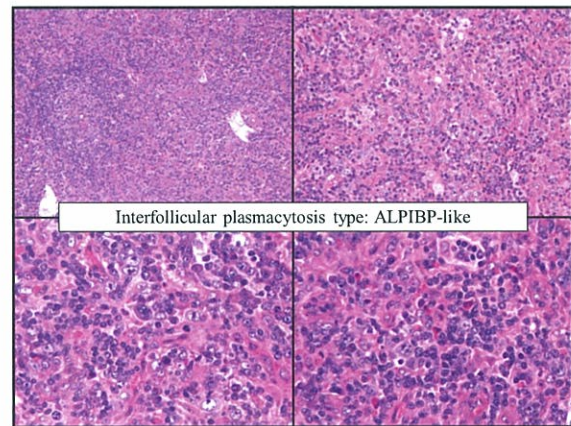
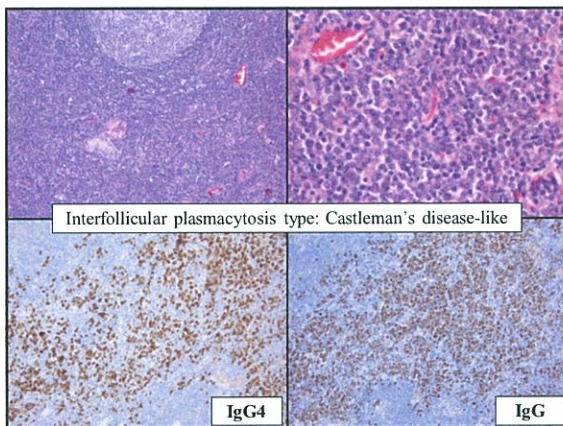
Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, Mizobuchi K, Fujihara M, Kuraoka K, Nakai T, Ichimura K, Tanaka T, Tamura M, Nishikawa Y, Yoshino T. *Mod Pathol* 2009; 22: 589-99

### Castleman病

- 米国の病理医Castlemanにより1956年に最初に報告された
- 1972年には、Kellerらによってリンパ濾胞の過形成に加え、形質細胞が濾胞間に多数浸潤する組織所見を有する症例が報告された
- 2つのタイプ、すなわちhyaline vascular typeとplasma cell typeに分類される。(同程度に見られるケースはmixed type)
- 多発性に認められる症例はmulticentric Castleman's disease (MCD)と呼ばれるのに対し、限局している症例はunicentricあるいはlocalized
- plasma cell typeの患者では、高ガンマグロブリン血症やCRPの増加、種々の自己抗体の出現など多彩な検査異常を示す。IL-6の過剰産生が関わることが明らかとなった(アクテムラ)

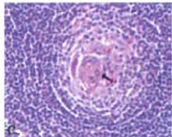


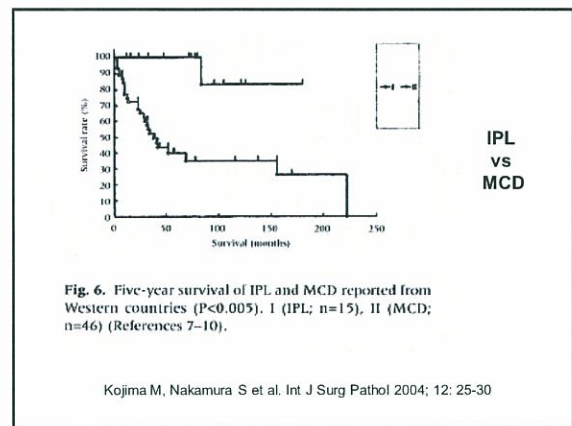
Dr. Benjamin Castleman (1906 - 1982)



	IgG4関連リンパ節症	多発性キャッスルマン	P-value
年齢	68.00 (SD=12.44; n=9)	43.36 (SD=12.35; n=28)	< 0.001
性別 男女比	7/2	17/11	0.358
IgG (mg/dl)	3651.8 (SD=1214.1; n=9)	5220 (SD=1956.5; n=28)	0.026
CRP (mg/dl)	0.29 (SD=0.25; n=9)	8.71 (SD=4.98; n=28)	< 0.001
IL-6 (pg/ml)	8.45 (SD=11.61; n=8)	34.82 (SD=34.59; n=28)	0.001
Hb (g/dl)	12.96 (SD=1.61; n=9)	9.23 (SD=2.30; n=28)	< 0.001
Alb (g/dl)	3.71 (SD=0.48; n=9)	2.72 (SD=0.53; n=28)	< 0.001
T-Chol (mg/dl)	163.1 (SD=28.11; n=9)	113.9 (SD=35.86; n=28)	0.001

- ・ 全身性IgG4関連リンパ節症は部分的に multicentric Castleman's diseaseとoverlapするが、組織学のおよび臨床病理学的に異なっていた。
- ・ 全身性IgG4関連リンパ節症は、MCDに比して高齢者に多く、CRPやIL-6の上昇は認められなかった。
- ・ 病変部に好酸球浸潤を認め、血中IgEの上昇も認められたことから、IgG4関連疾患の病態形成にアレルギー的な背景が存在している可能性が示唆された。
- ・ IgG4の上昇するCastleman病も存在するため、免疫染色のみでの診断は避けるべきである。

- IPL by Kojima M et al
- ・ 16 patients: 9 male, 7 female
  - ・ Therapy: none 7, prednisone 7, CHOP 2
  - ・ Only one patient died with sepsis, two patients are associated with pulmonary lesions
  - ・ Follicular hyperplasia (vs MCD shows hyaline vascular type germinal centers)
- 



IgG4陽性細胞の多い  
(IgG4/IgG plasma cells > 40%)  
多発性キャッスルマン

Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, Inoue D, Shiomi H, Iwao H, Yoshino T.  
*J Clin Pathol* Oct 24. [Epub ahead of print]

IgG4陽性細胞の高い多発性キャッスルマン症例のデータ

	IgG4 (mg/dl)	IgG4/IgG (%)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	CRP (mg/dl)	IL-6 (pg/dl)	sIL-2R (pg/dl)	Hb
1	93	2.3	4003	620	2.8	8.6	1812	12.7
2	147	4.1	3591	1049	9.3	19.6	1080	13.2
3	154	4.9	3113	352	7.2	27.4	2137	7.5
4	314	6.2	5082	898	9.3	31.2	3797	8.1
5	1460	17.4	8380	638	10.0	30	1644	10.9
6	789	11.5	7957	693	6.2	17.3	2200	9.4

IgG4陽性細胞の多い多発性キャッスルマン：  
IgG4関連リンパ節症との比較

	多発性キャッスルマン (6例)	IgG4関連リンパ節症 (9例)	P-value
多発性リンパ節腫大	有	有	-
多クローン性Ig血症	有	有	-
IgG上昇	有	有	0.126
IgA上昇	有	無	0.003
IL-6上昇	有	無	0.039
CRP上昇	有	無	0.001
貧血	有	無	0.034
低アルブミン血症	有	無	0.011



ご静聴ありがとうございました。