

顎下腺、脾臓、腎門部の慢性炎症像をともなって 発症した IgG4 関連疾患の 1 例

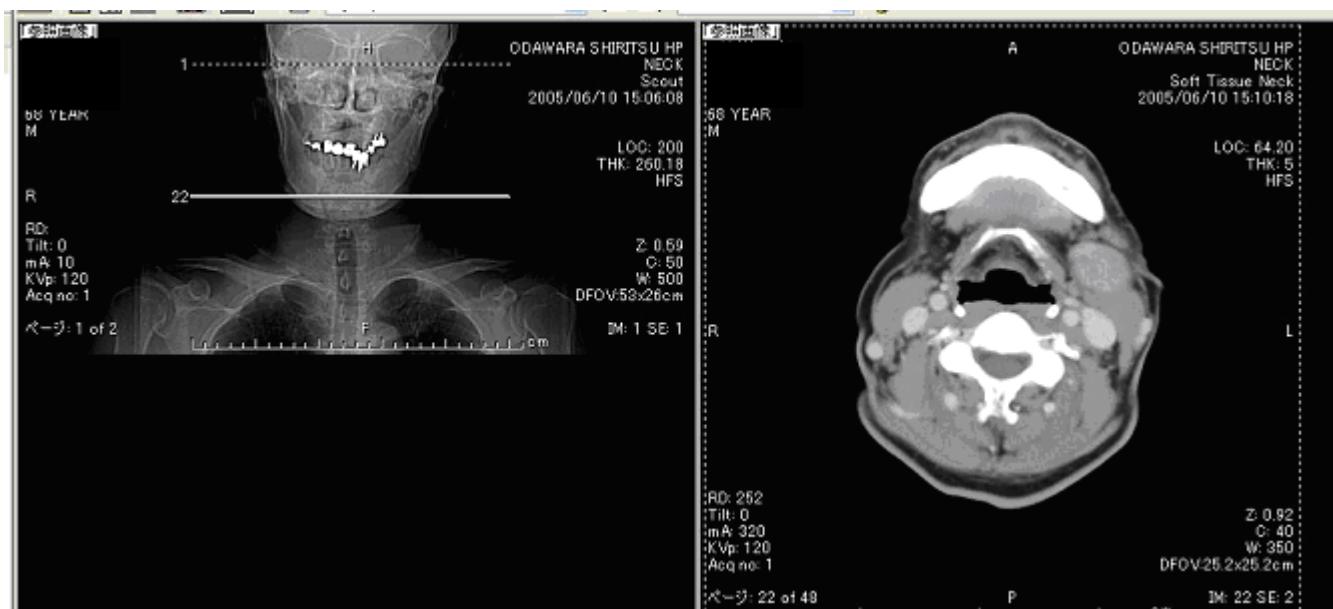
第 101 回日本病理学会総会 一般演題（示説）

平成 24 年 4 月 26 日（木曜日）東京・京王プラザホテル

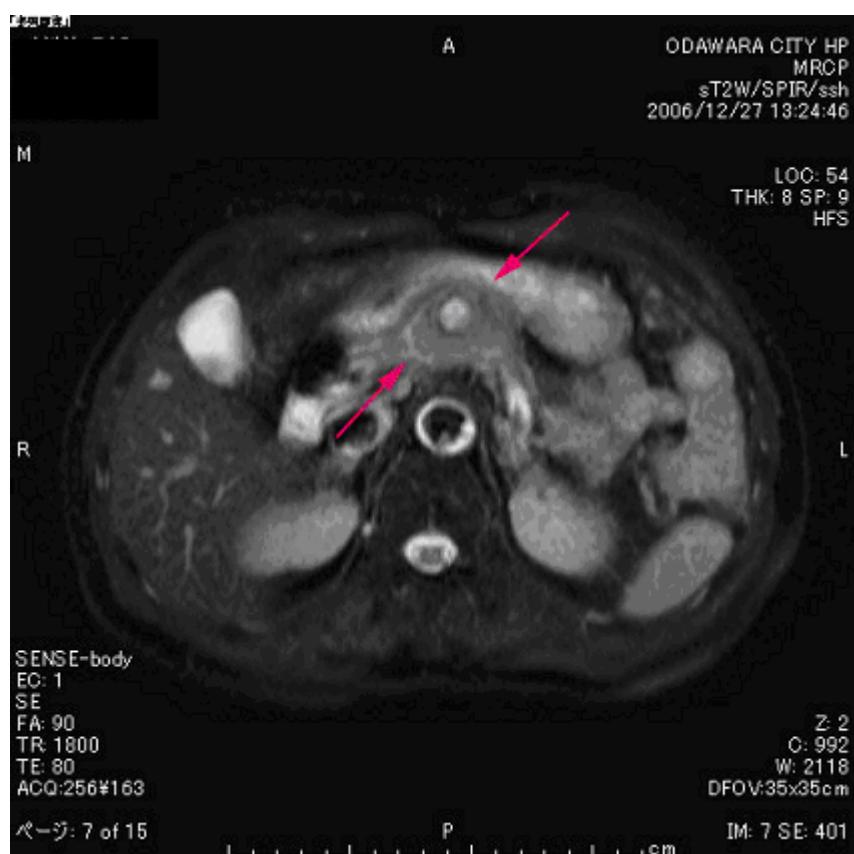
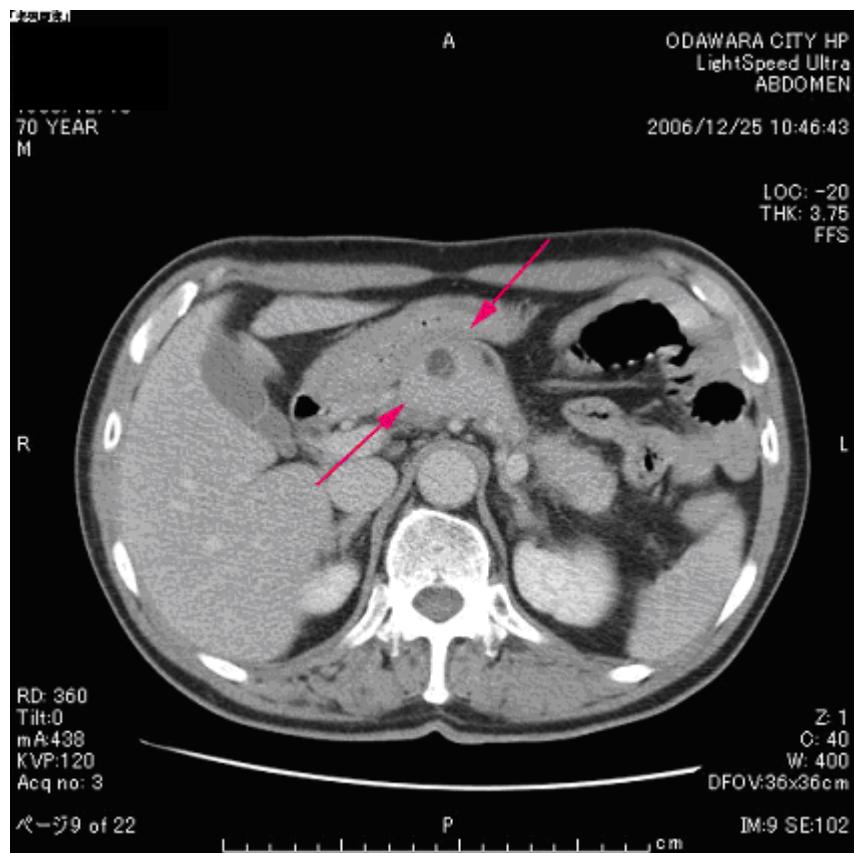
G4 関連疾患は唾液腺、肝臓、脾臓、胆管など多様の臓器に IgG 陽性のリンパ球形質細胞が浸潤してくる症候群であり、後腹膜線維症の病態を呈することもあり、比較的最近になって一つの疾患概念と確立してきた。今回当院において各種臓器の慢性炎症と後腹膜線維症で手術され、ほぼ並行して確立してきた当疾患概念を知ることで診断が確定し、適切な治療に到達した症例を経験したので報告する。

臨床病歴

現在 75 歳で健在な男性である。鼻炎副鼻腔炎で耳鼻科通院中の 68 歳、70 歳時に左右の顎下腺腫瘍に気付き腺腫の診断で左右顎下腺の摘出術を受けた（慢性唾液腺炎の病理診断）。

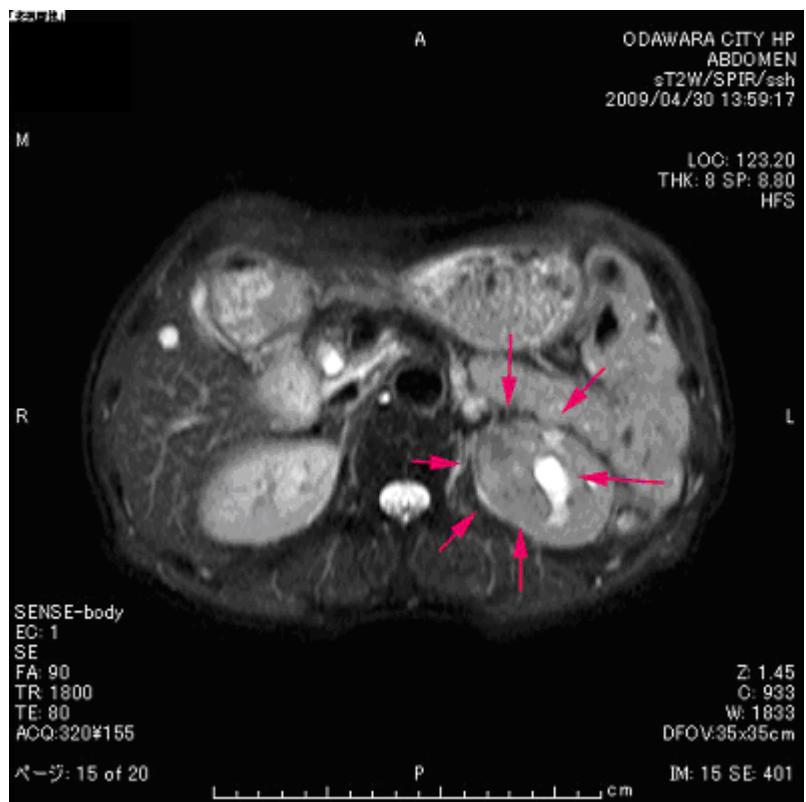


70 歳時に耳鼻科で追跡中のガリウムシンチで脾体部腫瘍を指摘され外科に紹介され、放射線科における造影剤+の腹部 CT において径 14mm の低吸収域が認められ、悪性も否定できない囊胞性腫瘍とされた後、脾体尾部切除+脾摘術を受けた（病理診断は慢性脾炎）。



MRI, T2 画像

その後、外科にて追跡中 72 歳時の CT で両側腎門部に腫瘍が指摘され泌尿器科に紹介され、両側腎腫瘍と仙骨部腫瘍の疑いで精査されたが原発腫瘍不明、放射線科医は「両者とも同様の信号であり、同種の病変が考えられ、後腹膜線維症が考えられ、鑑別診断は腎盂癌」とのことであり、泌尿器科は後腹膜線維症とリンパ腫を疑い左腎臓切除術が施行された（病理診断は反応性濾胞性リンパ過形成をともなう後腹膜線維症）。

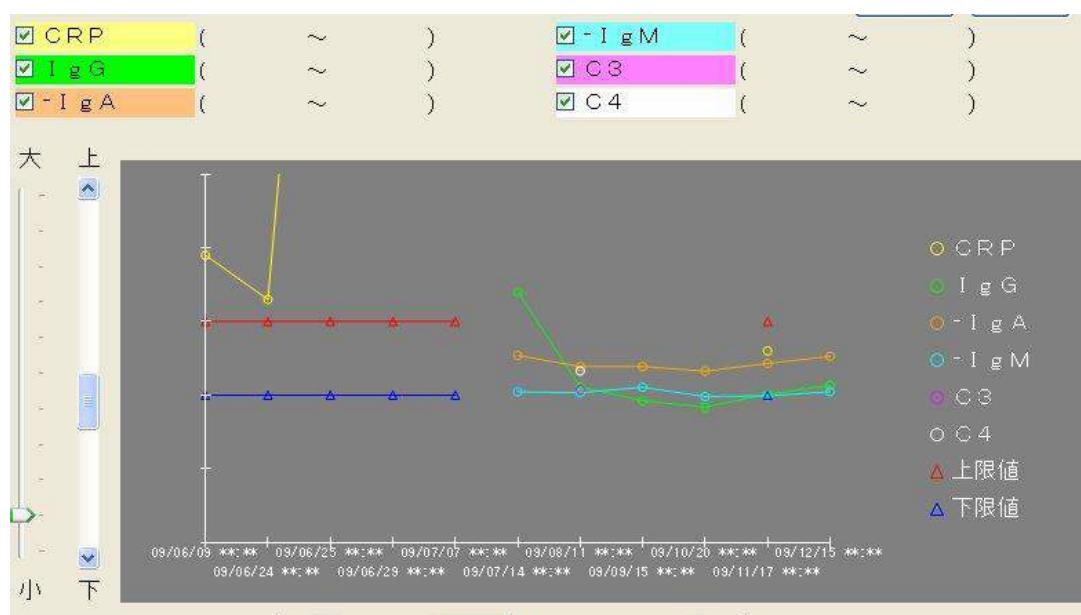


MRI, T2 における左腎門部の 4x3 cm の腫瘤。



MRI, T2 における右腎門部の 3.5x2.5 cm の腫瘤。

術後に血清 IgG(2,033 vs. reference value 870–1,700) と IgG4(511 vs. reference value 4–108) の上昇が判明し IgG4 関連疾患の診断に到達し、ステロイド治療 (PSL 25 mg/日から開始) により明らかな数値の減少が得られ、その後内科にて治療継続中である。

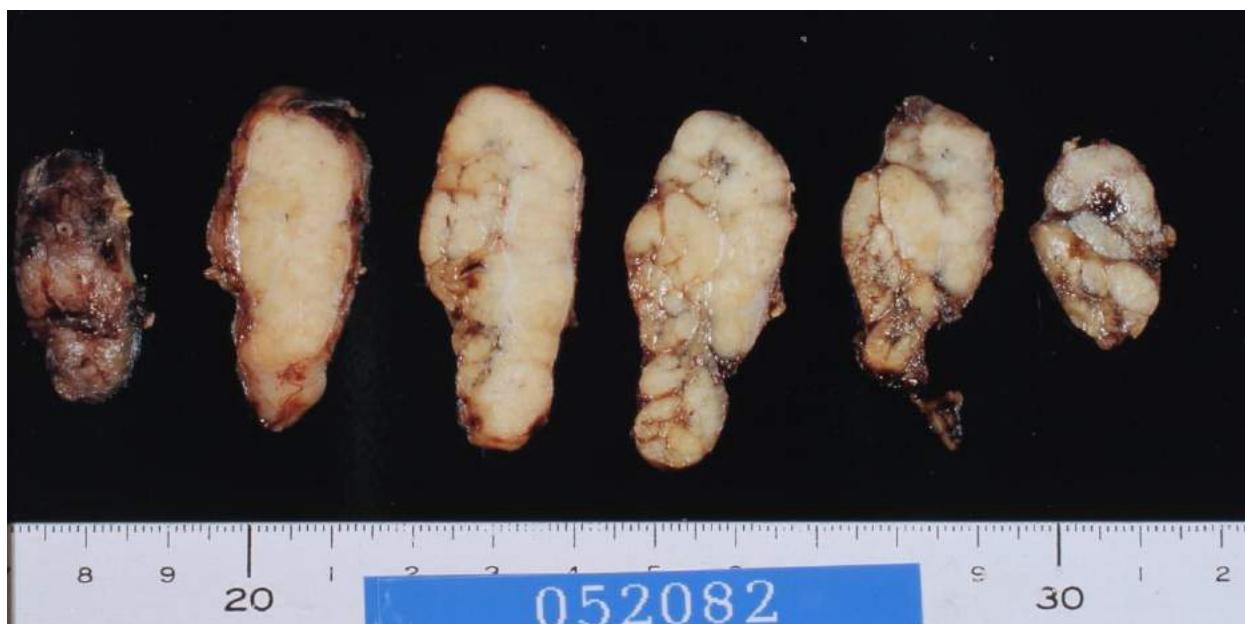


病理解剖学的診断と所見の概要

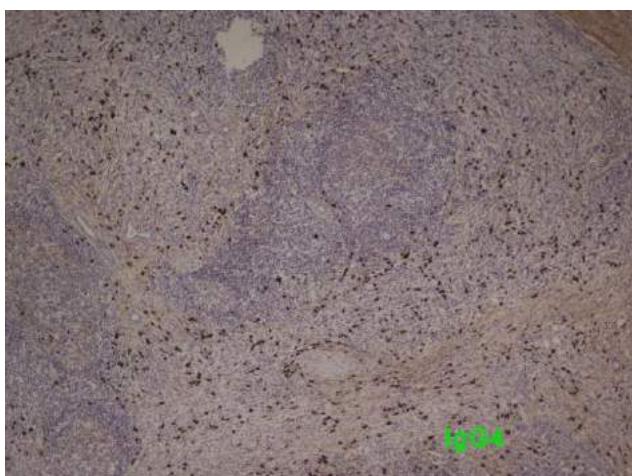
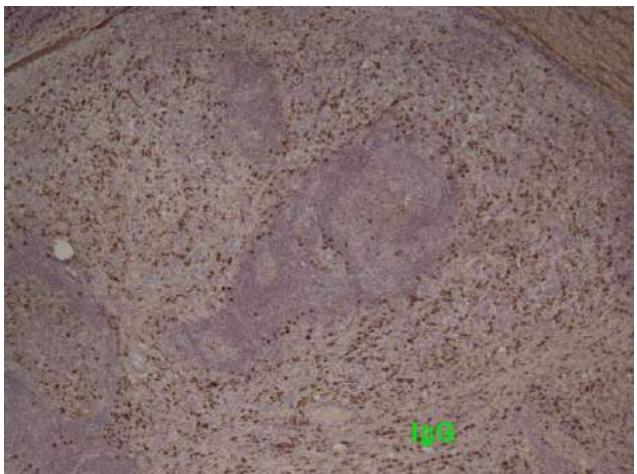
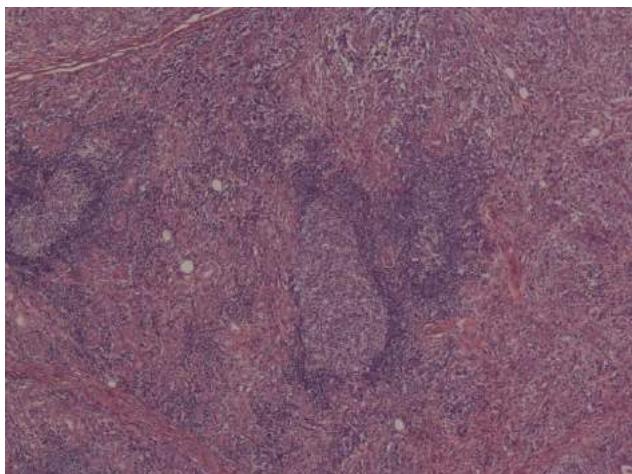
IgG4 関連疾患 – 唾液腺、脾臓、後腹膜-腎臓を罹患する

(なお、下記の免疫染色で使用した抗体は、抗 IgG4 モノクローナル抗体：ヒストファイン・ニチレイ HP6025、IgG(R) :DAKO、IgM(R) :DAKO、抗 BCL-2: ヒストファイン・ニチレイ 124 である)

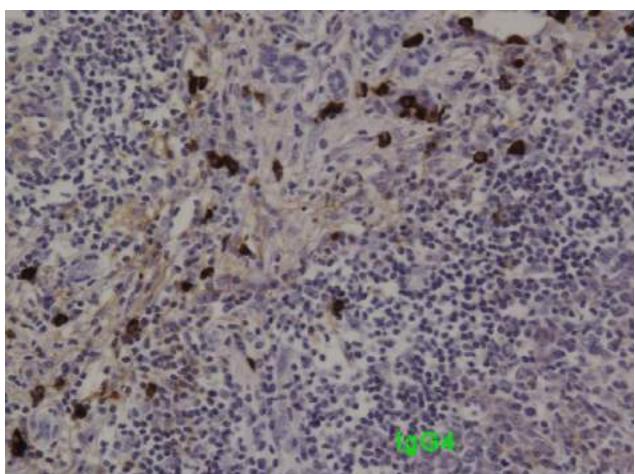
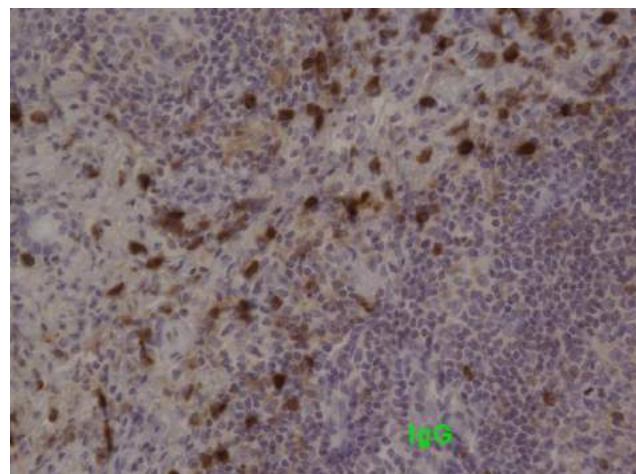
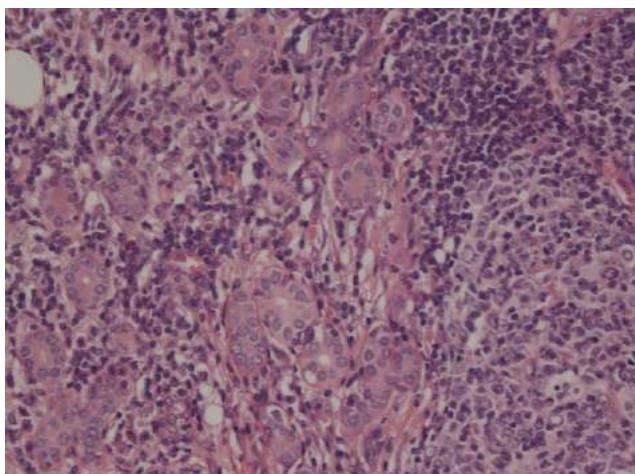
唾液腺：左右唾液腺は既存の小葉構造をある程度残しながら全体が著しく硬化している。組織学的には形質細胞が目立つ著しいリンパ球の濾胞性過形成、実質を分葉状に分ける間質の厚い線維化、高度の腺房萎縮がある。主導管の内腔の拡張はなく、周囲の輪状線維化やリンパ球浸潤も目立たない。今回抗体を追加して遡及的に行つた免疫染色では浸潤するリンパ球形質細胞は IgG+、特に IgG4+のものが目立つ。



68 歳の 8 月に摘出された左頸下腺



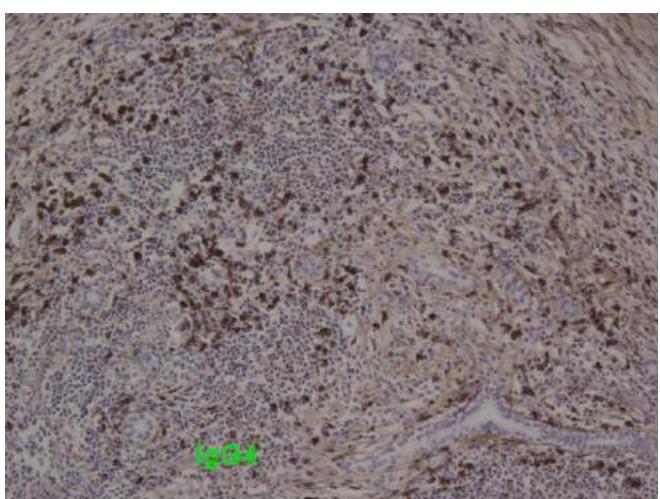
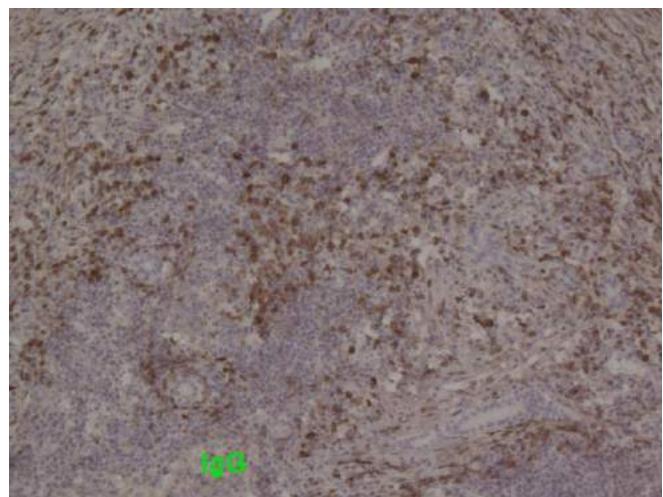
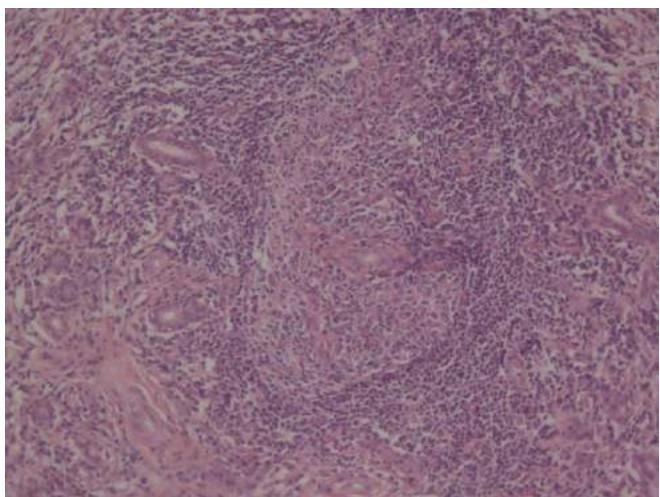
弱拡大像



強拡大像

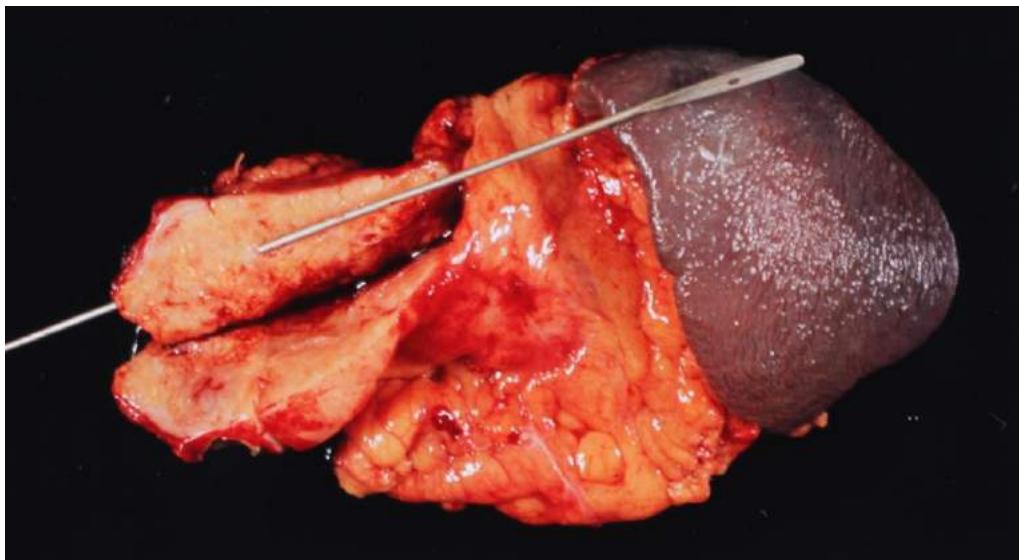


70歳の3月に摘出された右顎下腺



弱拡大像

膵体部： 脇体部と尾部は全体が硬化し、線維化が進行している。今回カルテを見直して初めて術前に囊胞の存在が指摘されていたことを知り（手術材料の requisition sheet に記載はなかった）、マクロの写真を見直したが連続的にカットした剖面でも囊胞は明らかでなかった。組織学的には、小葉状に分割する厚い膠原線維による線維化が進行し、腺房は萎縮する。導管周囲と間質にびまん性にリンパ球形質細胞の浸潤があり、胚中心をもつリンパ濾胞が散在する。EVG 染色では閉塞性静脈炎が散見される。今回抗体を追加して遡及的に行った免疫染色では、IgG とくに IgG4 陽性に反応する形質細胞が導管周囲あるいはびまん性に浸潤していた。なお胚中心型集簇部位には BCL2 は陰性である。脾臓は著変なし。自己免疫性膵炎 *Autoimmune pancreatitis* と診断される。



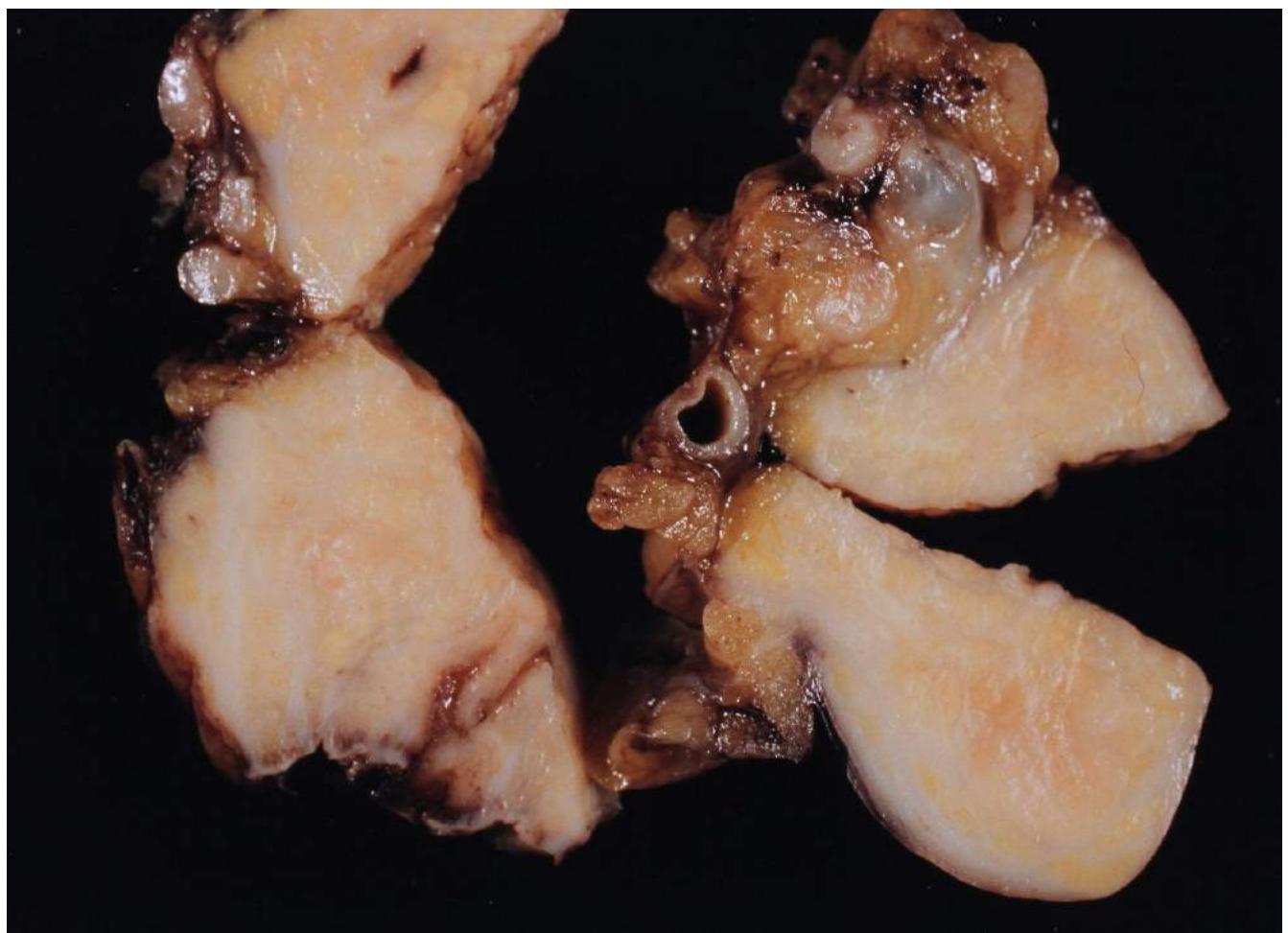
70歳の1月に切除された脾体尾部と脾臓



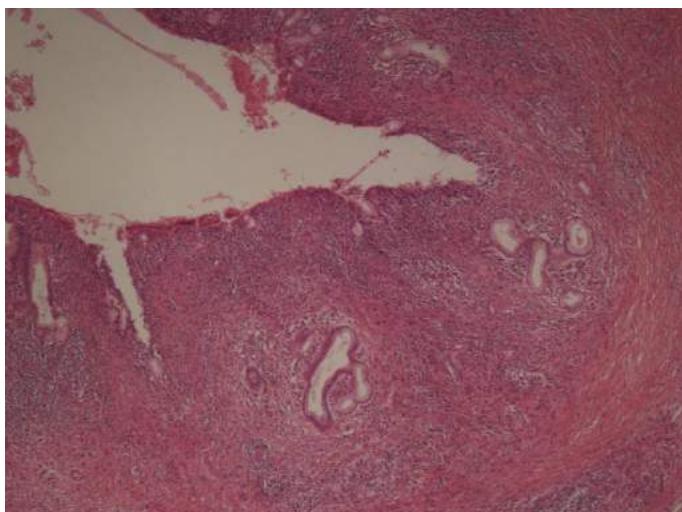
同、固定後の剖面



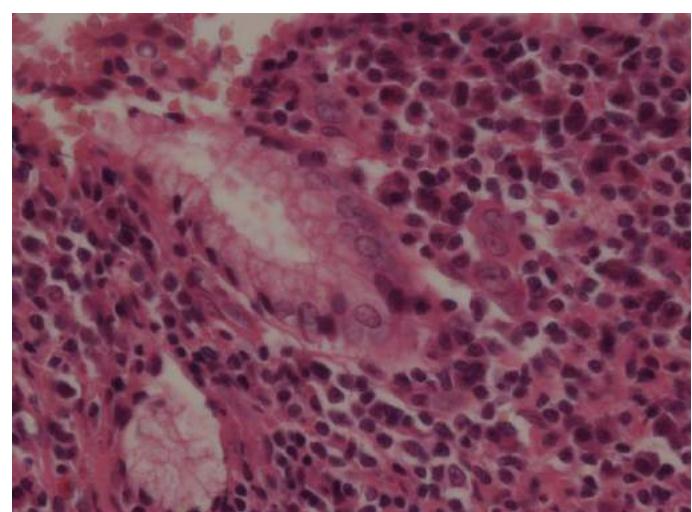
固定後の連続切片



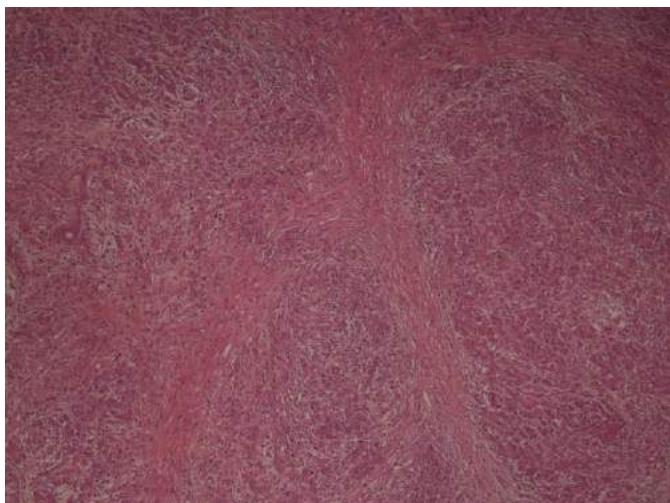
同、拡大像



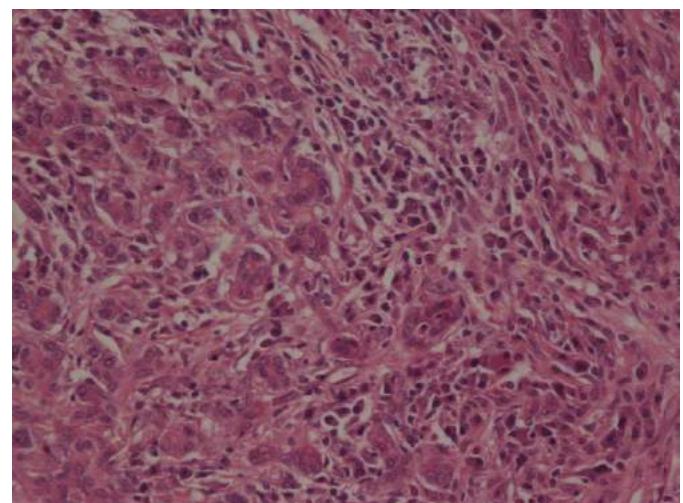
主導管周囲へのリンパ球形質細胞浸潤



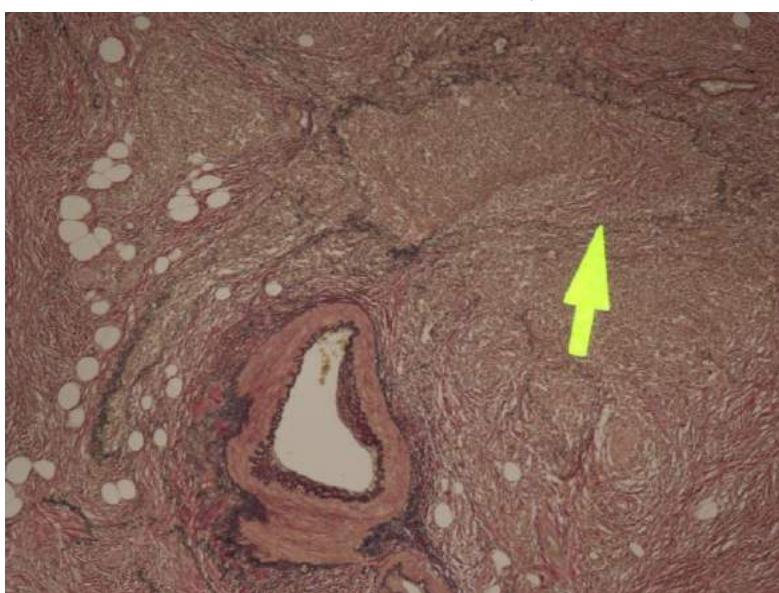
同、拡大



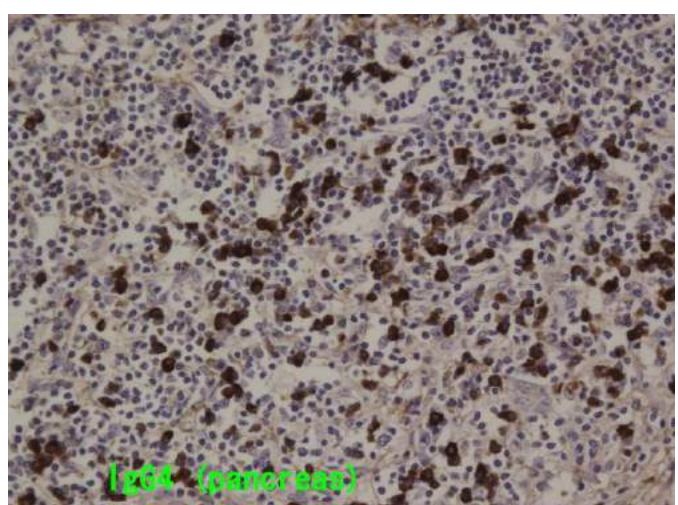
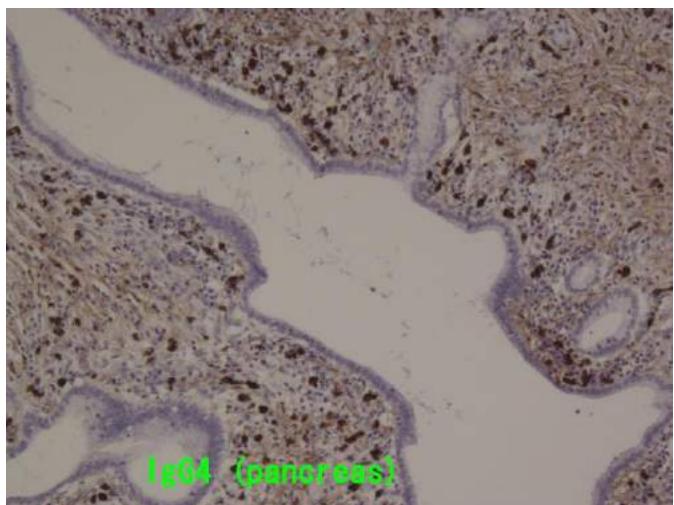
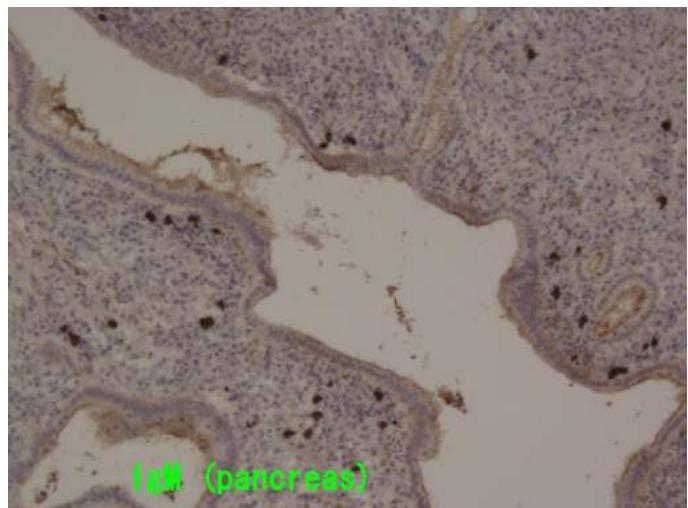
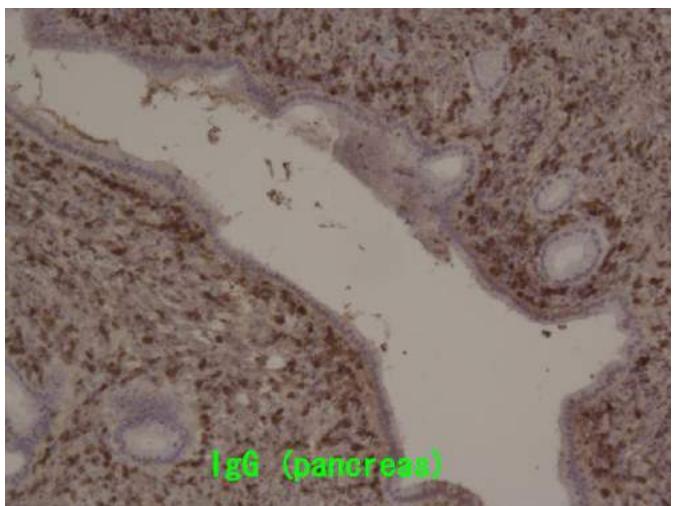
腺房を萎縮させながら小葉状に分割する高度の線維化を伴う慢性炎症



同、拡大



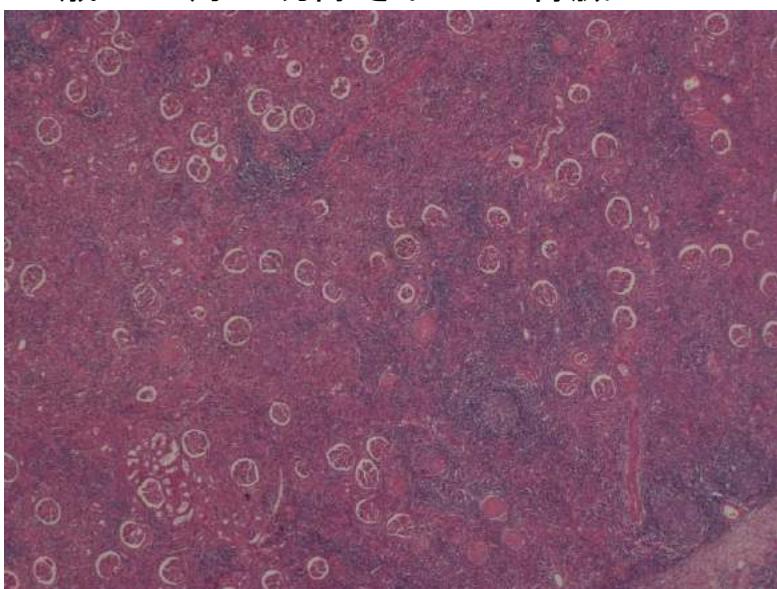
閉塞性静脈炎



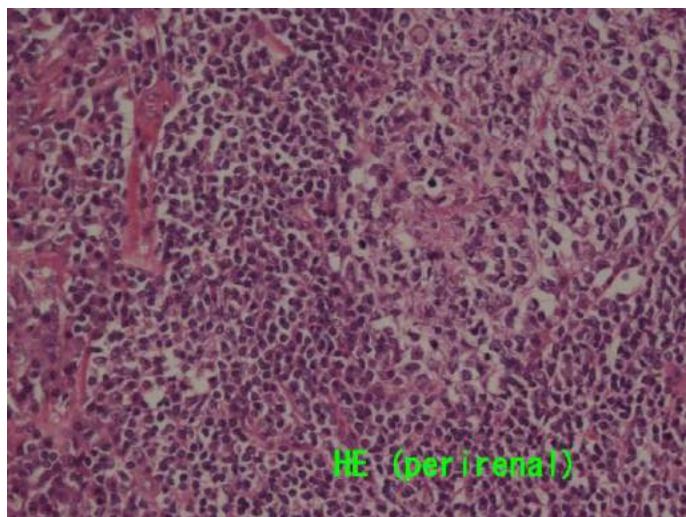
腎臓：左腎臓は 170 g、腎孟、腎門部から尿管周囲に黄灰白色充実性の硬結が占拠し、腎孟は中等度に拡張する。組織学的には濾胞性集族を伴うリンパ球形質細胞浸潤、びまん性硝子様線維化が後腹膜を主座にして腎臓の髓質側から皮質にまで広がる。今回抗体を追加して遡及的に行った免疫染色ではやはり IgG 陽性細胞が優位であり、特に濾胞周辺帯への IgG4 陽性形質細胞浸潤が目立つ。リンパ腫は BCL2 陰性などの免疫染色で否定した。



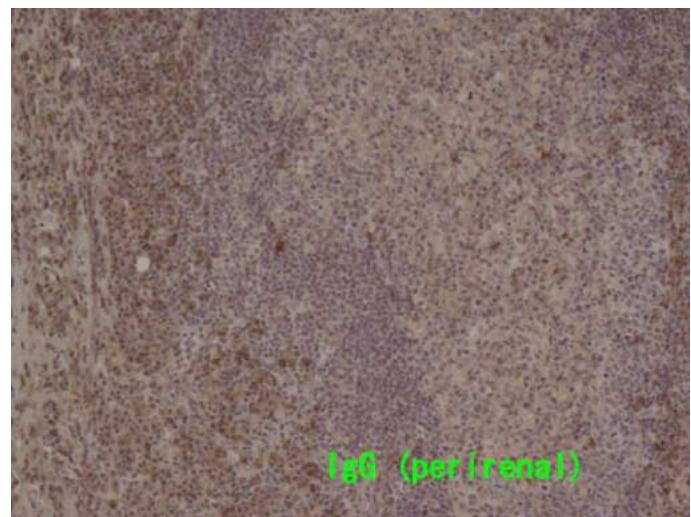
72 歳の 6 月に切除された左腎臓



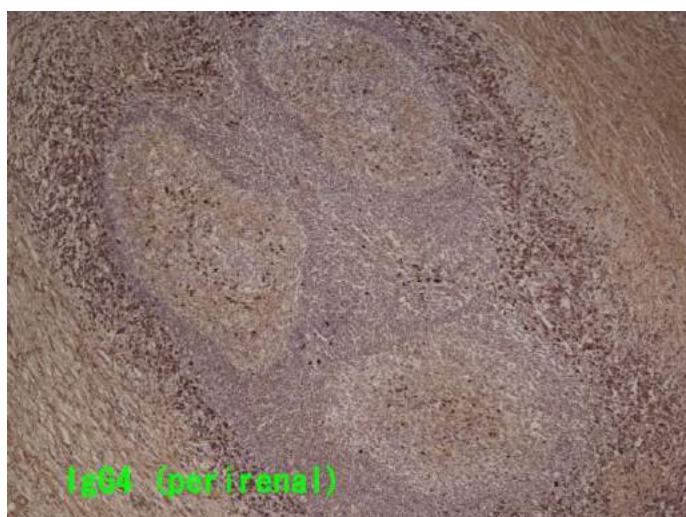
後腹膜、腎孟から腎皮質まで広がる慢性炎症



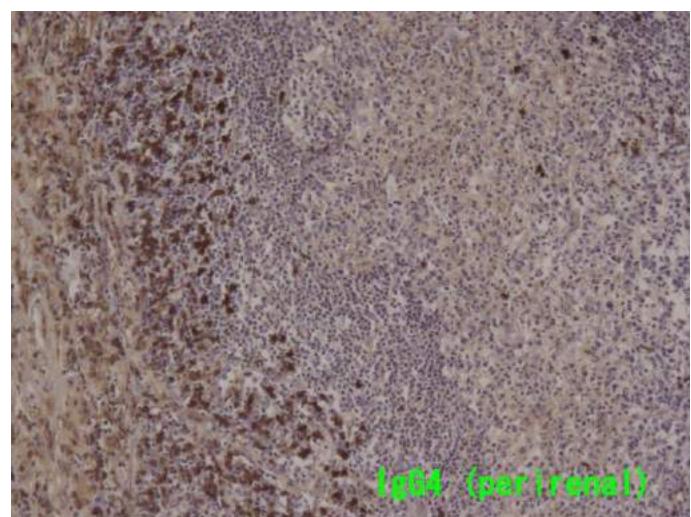
HE (perirenal)



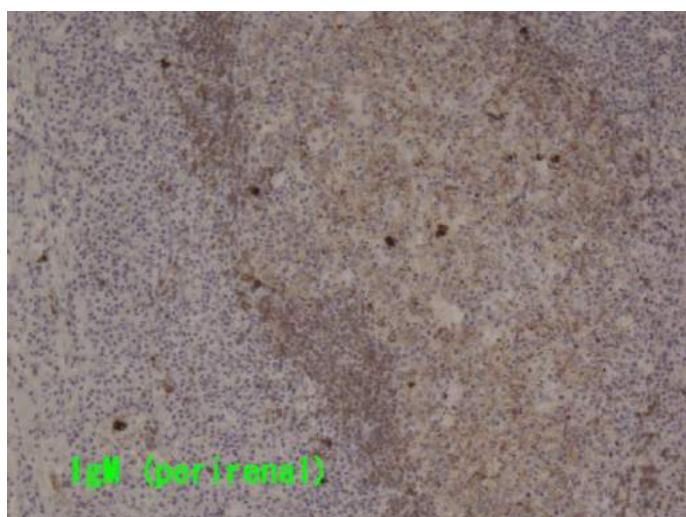
IgG (perirenal)



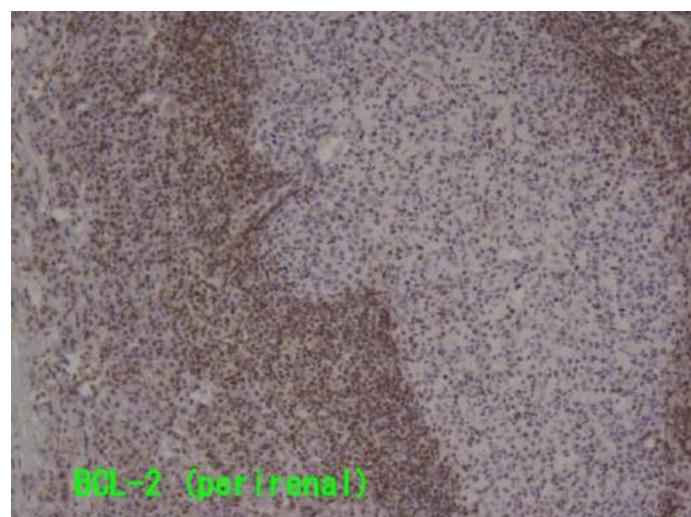
IgG4 (perirenal)



IgM (perirenal)



IgM (perirenal)



SCL-2 (perirenal)

腎門部の後腹膜の炎症反応

考察と結語

多様な臓器に IgG4 陽性細胞が浸潤する当疾患のほぼ典型例であり、血中 IgG4 濃度の上昇と手術材料の免疫染色における IgG4 陽性形質細胞の有意な出現、更にはステロイド治療が著効を示しているので診断は間違いない。本疾患概念が提唱され、確立してくる同時期に経験された症例であるので、ステロイド治療の導入がやや遅れたという点は残念であるが、患者さんは今も健在である。

自己免疫性胰炎は癌を模倣した臨床像、画像を呈し、ステロイド治療が奏効するので、術前の胰導管癌との鑑別が望まれている。Zhang らは 29 例の自己免疫性胰炎、9 例の慢性アルコール性胰炎、25 例の胰臓癌の手術例を解析して、免疫染色による IgG4 陽性細胞の出現率を 4 段階にスコア化し、自己免疫性胰炎、特に lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis では IgG4 陽性形質細胞が中等度から高度に出現し、他疾患に比して高いことを報告している(2007)。なお、この論文においても未だに IgG4 関連疾患という包括的な症候群の概念は記載がない。一方、ほぼ同時期に Falck らは、Nishimura らにより最初に報告された(2004)自己免疫性胰炎における偽嚢胞発生(pseudocyst)についての言及で、IgG4 陽性形質細胞の診断的意義については不明 unclear であるとしている(2007)。本症例でも術前の放射線科の画像において嚢胞が指摘されていたが、手術材料の剖面の写真では確認できなかった。

G4 関連疾患の病態機序としては全は先の病理学会報告において Th2 優位の免疫応答が特徴で、病変局所では IL-4, 5, 13 陽性細胞が浸潤しており、これらの免疫応答の関与の可能性を指摘している。最近の総説の充実ぶりからは IgG4 関連疾患の臨床的な疾患概念はほぼ確立したもののように感じられるが(Sato et al, 2008, 2010, 最新医学本年 4 月号)、病態機序の解明にはまだある程度時間がかかると思われる。

参考文献

1. Sugumar A, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26: 1368-73.

2. Falck VG, Dixon E. Pseudocysts may be seen in immunoglobulin G4-associated autoimmune pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131:16.
3. Nishimura T, Masaoka T, Suzuki H, Aiura K, Nagata H, Ishii H. Autoimmune pancreatitis with pseudocysts. *J Gastroenterol*. 2004;1005-1010.
4. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol*. 2007; 20; 23-8.
5. 全陽. G4関連疾患:疾患概念の確立と病態研究. 日本病理学会第57回秋期特別総会、東京.
6. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int*. 2010; 60; 247–258.
7. Sato Y, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int*. 2008; 58; 465–470.
8. 特集:IgG4関連疾患. 最新医学、2012年4月号.