

IgG4 関連眼疾患の診断基準

後藤 浩¹⁾, 高比良雅之²⁾, 安積 淳³⁾; 日本 IgG4 関連眼疾患研究グループ¹⁾東京医科大学臨床医学系眼科学分野, ²⁾金沢大学医薬保健研究域医学系視覚科学, ³⁾神戸海星病院眼科

I はじめに

IgG4 関連疾患は, IgG4 陽性形質細胞の浸潤によりさまざまな臓器に腫大や腫瘤の形成を来す原因不明の疾患である。IgG4 関連疾患の包括診断基準は, 「厚生労働省難治性疾患克服研究事業 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究, および新規疾患, 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」によって検討され, 2012 年に本邦から報告された¹⁾。IgG4 関連疾患は両側対称性の涙腺および唾液腺の腫大を特徴する, いわゆる Mikulicz 病として知られてきた病態と同一であることも判明し, 眼科領域でも次第に注目されていった。しかし, 本症は比較的新しい疾患概念であることから, しばらくの間, さまざまな「病名」が無秩序に使用されていた。さらには眼病変の診断基準が確立していなかったこともあり, 混乱の原因となっていた。そこで日本眼腫瘍学会では, IgG4 関連疾患にみられる眼病変の病名を「IgG4 関連眼疾患 (IgG4-related ophthalmic disease)」に

統一し, さらに「厚生労働省難治性疾患政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究 眼科分科会」では IgG4 関連眼疾患の診断基準の確立を図ることになった。

本稿では IgG4 関連疾患の歴史的背景と眼病変の診断基準確立までの経緯を含めて解説する。

II IgG4 関連疾患の歴史

血清中の免疫グロブリンの一つである IgG は IgG1~IgG4 の 4 つのサブクラスから構成される。IgG4 自体は全 IgG 量の 4% を占めるに過ぎない。

2001 年, Hamano らは自己免疫性腭炎患者の血清 IgG4 が異常高値を示すことを初めて報告した²⁾。この報告に引き続き, さまざまな疾患と IgG4 の関係が明らかにされていくことになった。すなわち, 腭炎以外にも涙腺(図 1), 耳下腺, 肝胆道系, 後腹膜をはじめとするさまざまな臓器に腫瘤や腫大, 肥厚性病変を示す症例の血清 IgG4 が高値であることが明らかにされていった。また, これらの腫大や肥厚を来した病変局所には病理組織学的に

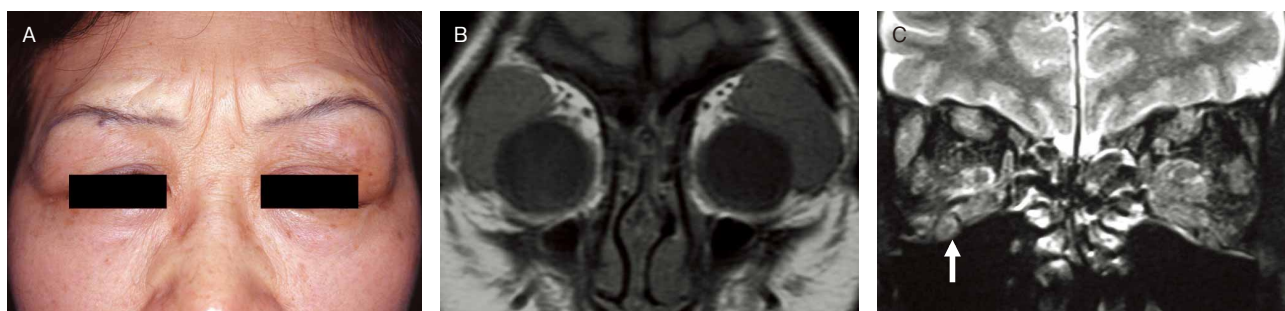


図 1 IgG4 関連眼疾患の臨床所見。

A : 両側涙腺の対称的な腫大を呈する典型例。

B : Magnetic resonance imaging (MRI) T1 強調画像(冠状断)で明らかな両側涙腺の対称性腫大。

C : MRI T2 強調画像(冠状断)で明らかな両側涙腺の中等度の腫大, 外眼筋の腫大, さらに眼窩下神経(三叉神経)の腫大。

※当論文は, Jpn J Ophthalmol 編集委員会ならびに日本眼科学会雑誌編集委員会の合意のもと, *Jpn J Ophthalmol* 59 : 1-7, 2015 に掲載された論文を和訳し, 二次掲載したものである。

連絡責任者 : 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 後藤 浩

※This article is based on a study first reported in the “Goto H, et al : Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 59 : 1-7, 2015”.

Corresponding author : Hiroshi Goto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

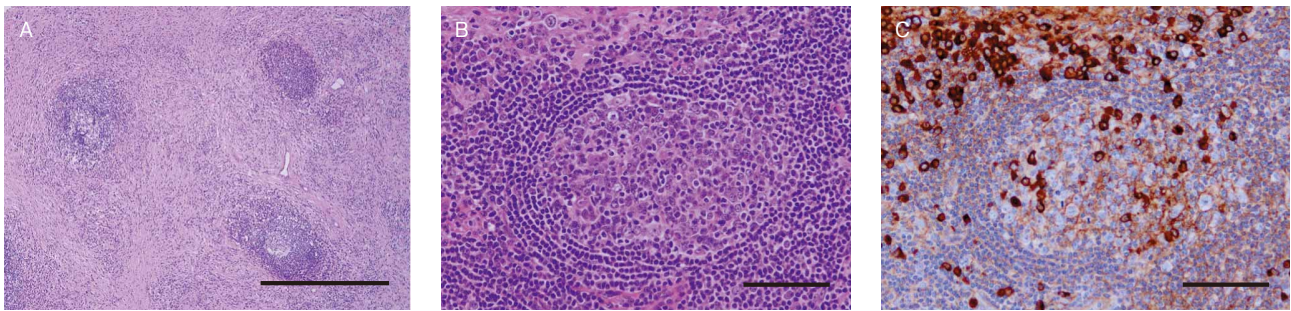


図 2 IgG4 関連疾患の病理組織所見.

- A : リンパ球と形質細胞の浸潤. 濾胞形成と線維化がみられる (ヘマトキシリン-エオジン染色, Bar : 500 μm)
 B : 胚中心を伴った濾胞の拡大像 (ヘマトキシリン-エオジン染色, Bar : 100 μm).
 C : 免疫染色による IgG4 陽性細胞 (Bar : 100 μm).

IgG4 陽性形質細胞の浸潤や線維化がみられることが判明していった³⁾ (図 2).

眼科領域では, かつて Mikulicz 病⁴⁾ と称されていた両側涙腺および唾液腺が対称性の腫大を示す症例の血清 IgG4 が高値であることが明らかにされ⁵⁾, 同様の症例は国内外で相次いで報告されるようになった^{6)~12)}. 当初は対称性かつ遷延する涙腺, 唾液腺の腫大と, これらの病変における IgG4 陽性形質細胞の浸潤が特徴的とされた IgG4 関連疾患であるが^{5)~8)}, その後, 眼病変は涙腺にとどまらず眼窩内や外眼筋, 眼窩内神経 (三叉神経の分枝), 眼瞼などにもみられることが明らかにされていった¹³⁾ (図 1). 特に眼窩下神経と眼窩上神経の腫大は高頻度で見られる所見であることが分かってきた^{13)~15)}.

Mikulicz 病は, 1888 年に Mikulicz による両側涙腺および唾液腺の腫大を来した症例報告に端を発し⁴⁾, その約 50 年後に Sjögren 症候群が報告されることになるが, 当時は両疾患の病理組織像はほぼ同一とみなされていた¹⁶⁾. しかし, Mikulicz 病と Sjögren 症候群は組織学的にも涙液分泌障害の点でも明らかに異なることが明らかにされている¹⁷⁾.

III 眼病変に対する病名の統一

IgG4 に関連した眼病変は, しばらくの間, さまざまな '病名' が用いられてきた. すなわち, IgG4 陽性慢性硬化性涙腺炎¹⁸⁾, IgG4 関連眼窩炎症¹⁹⁾, 眼付属器 IgG4 関連疾患²⁰⁾, IgG4 関連涙腺炎²¹⁾, そして IgG4 関連 Mikulicz 病²²⁾ などで, 各病名がそれぞれ独自に使用されてきた.

しかし, 2012 年に本邦で IgG4 関連疾患の包括診断基準¹⁾ が報告された後, 日本眼腫瘍学会などで議論が重ねられ, 最終的に IgG4 関連眼疾患 (IgG4-related ophthalmic disease) という病名に統一されることになった.

IV IgG4 関連眼疾患の診断基準

前述したように, 全身のさまざまな臓器を含む IgG4

表 1 IgG4 関連眼疾患の診断基準

- 1) 画像所見で涙腺腫大, 三叉神経腫大, 外眼筋腫大のほか, さまざまな眼組織に腫瘤, 腫大, 肥厚性病変がみられる
- 2) 病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ, 時に線維化がみられる. IgG4 陽性の形質細胞がみられ, IgG4 (+)/IgG (+) 細胞比が 40% 以上, または IgG4 陽性細胞数が強拡大視野 ($\times 400$) 内に 50 個以上, を満たすものとする. しばしば胚中心がみられる
- 3) 血清学的に高 IgG4 血症を認める ($>135 \text{ mg/dl}$)

確定診断群 (definite) : 1) + 2) + 3)

準確定診断群 (probable) : 1) + 2)

疑診断群 (possible) : 1) + 3)

鑑別疾患 : Sjögren 症候群, リンパ腫, サルコイドーシス, 多発血管炎性肉芽腫症, 甲状腺眼症, 特発性眼窩炎症, 細菌・真菌感染による涙腺炎や眼窩蜂巣炎.

注意 : Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫は IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり, 慎重な鑑別が必要.

関連疾患の包括診断基準は 2012 年に確立されたが, 腎臓²³⁾ と肝臓²⁴⁾ を除くと, 眼病変を含む多くの臓器における診断基準はまだ存在してはなかった. そこで, 「厚生労働省難治性疾患政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究 眼科分科会」では議論を重ねつつ, 眼病変における診断基準を作成していった.

この新たに提唱された眼病変の診断基準¹³⁾ (表 1) は, IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011¹⁾ をもとに作成されているが, 出来るだけ眼病変の特徴を盛り込むようにした. また, 包括診断基準と同様, 診断に必要な条件の充足度に応じ, 確定診断群, 準確定診断群, 疑診断群の 3 つに分類されるように設定した.

この新たに提唱された眼病変の診断基準と包括診断基準の相違点であるが, 前者では眼部における病変の多様性を反映すべく, 涙腺, 三叉神経 (眼窩上神経と眼窩下神経), 外眼筋, およびさまざまな眼組織に腫瘤, 腫大, 肥厚性病変がみられる可能性について記載している. また, 眼付属器病変の場合, 病理組織学的に線維化は必ず

しも強くはない、あるいは存在しないこともあること、しばしば濾胞形成がみられることに触れ、さらに IgG4 陽性形質細胞が IgG 陽性細胞の中に占める割合は 40% 以上、もしくは強拡大視野(×400)で 50 個以上みられることを条件とした。また、鑑別疾患として Sjögren 症候群のほか、リンパ腫やサルコイドーシスなど、眼付属器に腫瘍や腫大を来す可能性のある疾患が記載されている。特に眼窩にみられるリンパ増殖性疾患の中でも最も頻度の高い mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫との鑑別について注意を喚起している。ただし、眼付属器における IgG4 関連眼疾患と MALT リンパ腫についてはこれらの合併例の報告もあり^{25)~27)}、今後も議論を要する課題である。

V IgG4 関連眼疾患の頻度、ほか

IgG4 関連眼疾患自体が比較的新しい疾患概念であることから、本症における有病率などについては不明である。一方、本邦の多施設共同研究によれば、眼窩リンパ増殖性疾患 1,014 例のうち、最も多くを占めているのは MALT リンパ腫(39.8%)で、その次は IgG4 関連眼疾患(21.6%)であり、この 2 疾患だけで眼窩リンパ増殖性疾患の 60% 以上を占めることになる²⁸⁾。

かつて「眼窩炎性偽腫瘍」、「特発性眼窩炎症」といった臨床診断のもと、副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド薬)による治療が行われてきた症例の中には、少なからず IgG4 関連眼疾患が含まれていると考えられる。さらに「眼窩筋炎」、「眼窩先端部症候群」、「特発性視神経症」、あるいは「後部強膜炎」の診断のもと、ステロイド薬などで治療されてきた症例の中にも IgG4 関連眼疾患が含まれている可能性も否定できない。

VI IgG4 関連眼疾患と他臓器病変との関係

IgG4 関連疾患は全身のさまざまな臓器に発生する可能性があるが、これらの病変は必ずしも同時に発症するとは限らない。むしろ、眼病変が露呈し、診断が確定した時点では他臓器に異常はないことも多い。一方、血清 IgG4 値が 900 mg/dl 以上の高値を示した場合には、唾液腺などの眼以外の病変を併発する可能性が高いとする報告がある²⁹⁾。

VII 今後の展望

本稿では比較的新しい疾患概念である IgG4 関連眼疾患の診断基準を中心に紹介した。今後はこの診断基準の妥当性について改めて評価が必要であろう。本症にみられる眼症状は多様であり、時に重篤な視機能障害をもたらす可能性があることにも留意する必要がある。

IgG4 関連疾患は時間的・空間的多発性があることと、ステロイド薬の全身投与に比較的良好に反応するという特徴がある。しかし、ステロイド薬の漸減や中止とともに

再発を繰り返し、病態が慢性化していくことも珍しくない。今後は臨床症状や視機能への影響を考慮した重症度分類や、ステロイド薬の全身投与を中心とした治療指針の確立が求められる。同時に発症病理に関わる基礎的研究を通じて、IgG4 関連疾患の原因も明らかにされていくことが期待される。

本研究は厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 IgG4 関連疾患に関する調査研究に基づいて行われた。

日本 IgG4 関連眼疾患研究グループのメンバーは以下のとおりである(敬称略、五十音順)。

安積 淳(神戸海星病院眼科)
大島 浩一(国立病院機構岡山医療センター眼科)
小川 葉子(慶應義塾大学病院眼科)
尾山 徳秀(新潟大学病院眼科)
北川 和子(金沢医科大学病院眼科)
久保田敏信(国立病院機構名古屋医療センター眼科)
後藤 浩(東京医科大学病院眼科)
敷島 敬悟(東京慈恵会医科大学病院眼科)
鈴木 茂伸(国立がん研究センター中央病院眼科)
曾我部由香(三豊総合病院眼科)
高比良雅之(金沢大学病院眼科)
辻 英貴(がん研究会有明病院眼科)

文 献

- 1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, et al : Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22 : 21-30, 2012.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344 : 732-738, 2001.
- 3) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al : Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 64 : 3061-3067, 2012.
- 4) Mikulicz J : Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen. In : Beiträge zur Chirurgie : Festschrift Gewidmet Theodor Billroth (in German). Ferdinand Enke, Stuttgart, 610-630, 1892.
- 5) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, et al : Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 33 : 432-433, 2004.
- 6) Yamada K, Kawano M, Inoue R, Hamano R, Kakuchi Y, Fujii H, et al : Clonal relationship between infiltrating immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cells in lacrimal glands and circulat-

- ing IgG4-positive lymphocytes in Mikulicz's disease. *Clin Exp Immunol* 152 : 432-439, 2008.
- 7) **Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T**, et al : Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 58 : 465-470, 2008.
 - 8) **Masaki Y, Sugai S, Umehara H** : IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis : diagnostic insights. *J Rheumatol* 37 : 1380-1385, 2010.
 - 9) **Kubota T, Moritani S, Katayama M, Terasaki H** : Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Arch Ophthalmol* 128 : 577-584, 2010.
 - 10) **Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, Ananthamurthy A, Witzig TE, Salomão DR** : Orbital Inflammation with IgG4-positive plasma cells : manifestation of IgG4 systemic disease. *Arch Ophthalmol* 129 : 421-428, 2011.
 - 11) **Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, Deshpande V, Hatton MP, Ritter J**, et al : IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol* 57 : 26-33, 2012.
 - 12) **Deschamps R, Deschamps L, Depaz R, Coffin-Pichonnet S, Belange G, Jacomet PV**, et al : High prevalence of IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder in 25 patients with orbital inflammation : a retrospective case series. *Br J Ophthalmol* 97 : 999-1004, 2013.
 - 13) **Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, Takahira M, Kase S, Tsuji H**, et al : Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252 : 531-538, 2014.
 - 14) **Sogabe Y, Miyatani K, Goto R, Ishii G, Ohshima K, Sato Y** : Pathological findings of infraorbital nerve enlargement in IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 56 : 511-514, 2012.
 - 15) **Hardy TG, McNab AA, Rose GE** : Enlargement of the infraorbital nerve : an important sign associated with orbital reactive lymphoid hyperplasia or immunoglobulin G4-related disease. *Ophthalmology* 121 : 1297-1303, 2014.
 - 16) **Morgan WS, Castleman B** : A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease." *Am J Pathol* 29 : 471-503, 1953.
 - 17) **Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, Takeuchi T** : Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 1666-1673, 2000.
 - 18) **Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, Shih LY, Kuo TT, Ma MW**, et al : Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis : a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 32 : 1159-1167, 2008.
 - 19) **Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, Zen Y, Hamaoka S, Yamada K**, et al : Clinical aspects of IgG4-related orbital inflammation in a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders. *Int J Rheumatol* 2012 : 635473, 2012.
 - 20) **Go H, Kim JE, Kim YA, Chung HK, Khwarg SI, Kim CW**, et al : Ocular adnexal IgG4-related disease : comparative analysis with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and other chronic inflammatory conditions. *Histopathology* 60 : 296-312, 2012.
 - 21) **Maehara T, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Tanaka A** : Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Ann Rheum Dis* 71 : 2011-2019, 2012.
 - 22) **Matsui S, Taki H, Shinoda K, Suzuki K, Hayashi R, Tobe K**, et al : Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol* 22 : 31-39, 2012.
 - 23) **Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S**, et al : Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 15 : 615-626, 2011.
 - 24) 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 : 自己免疫性膵炎診断基準 2011. *膵臓* 27 : 17-25, 2012.
 - 25) **Sato Y, Takata K, Ichimura K, Tanaka T, Morito T, Tamura M**, et al : IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. *Int J Hematol* 88 : 428-433, 2008.
 - 26) **Matsuo T, Ichimura K, Yoshino T** : Local recurrence as immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease 10 years after radiotherapy to ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Clin Exp Hematol* 51 : 125-133, 2011.
 - 27) **Kase S, Noda M, Ishijima K, Yamamoto T, Hatanaka K, Ishida S** : IgG4-related inflammation of the orbit simulating malignant lymphoma. *Anticancer Res* 33 : 2779-2783, 2013.
 - 28) **Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease** : A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 57 : 573-579, 2013.
 - 29) **Kubota T, Katayama M, Moritani S, Yoshino T** : Serologic factors in early relapse of IgG4-related orbital inflammation after steroid treatment. *Am J Ophthalmol* 155 : 373-379, 2013.