

## 1

IgG4 関連疾患と  
血中 IgG4 値

濱野英明

信州大学医学部附属病院 医療情報部 部長

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 上昇と組織中に IgG4 陽性形質細胞の多数浸潤を認め、臨床的には再燃（時間的多発性）と複数領域に及ぶ病変（空間的多発性）を特徴とする。他にも幾多の臨床的特徴が多くの臨床医に広く知れ渡り、スクリーニングや他病変の検索による画像検査等で、放射線診断医から IgG4 関連疾患が疑われるため血清 IgG4 を測定することを勧められ、結果として IgG4 関連疾患の診断に至る例も増えている。

しかし、IgG4 関連疾患は病変によっては鑑別に難渋することもあり。私たち消化器内科の領域では、自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎が重要な疾患であるが、これらは、膵癌、胆管癌、原発性硬化性胆管炎などと鑑別を要することも少なくない。それらの鑑別には、血清 IgG4 値はあくまで補助診断の1つとして位置づけ、間違っても、血清 IgG4 が高値だから膵癌ではなく自己免疫性膵炎であるなどと短絡的な診断をしてはならない。診断は、診断基準に照らして機械的に行うのではなく、その疾患の典型的な症例と見比べ、両者が同じ疾患・病態であるかそうでないかを見極めることのできる真の診断能を、私たち臨床医は普段から身につけるよう精進することが重要である。

## はじめに

IgG4 関連疾患は、日本から発信された疾患概念である。極めて短い期間のうちに、全世界から注目されるに至った。病変は数多くの領域に及ぶことから、消化器領域以外の医療者からも多くの研究や報告が相次いでいる。前半では IgG4 関連疾患成立までの変遷を振り返り、後半では IgG4 関連疾患における血液中の IgG4 値の有する意義について言及する。

## 世界で初めてとされる自己免疫性膵炎の報告

自己免疫性膵炎が世界で初めて報告されたのは、1961 年 Sarles H. だとされている<sup>1)</sup>。これは 10 例の chronic inflammatory sclerosis of the pancreas についての検討である。その内の 9 例は浮腫を伴う悪液質が、3 例には肉眼的脂肪便が、5 例では黄疸が認められたとある。また、10 例のうち著明な高ガンマグロブリン血症を認めたの

は 2 例だったとされている。1 例については 2 年間にわたり高熱を繰り返したとの記載がある。残念ながら 10 例の病態は雑多なものが集められていると言わざるをえない。この中に自己免疫性膵炎がいるとすれば、著明な高ガンマグロブリン血症を認めた 2 例があたるかもしれないが、膵管についての記述は 3 例が正常で、6 例は閉塞し尾側は拡張とされているが、高ガンマグロブリン血症の 2 例がどれにあたるかは不明である。

## 初めてステロイド治療が施された自己免疫性膵炎

自己免疫性膵炎症例に対してステロイド治療が行われたという報告は、日本から 1978 年に報告されている<sup>2)</sup>。当時、岐阜県大垣市民病院の Nakano によるものである。恐らく、これが世界で初めてステロイド治療された自己免疫性膵炎の報告であると思われる。また、前述した 10 例の報告の中で本当に自己免疫性膵炎が描写されているかは不明であることを考えると、自己免疫性膵炎の世界で初めての症例報告は、この Nakano の報告ではないかと筆者は考えている。既に廃刊となっている文献であり、筆者は特別に名古屋大学の第 2 内科の医局にお願いしてそのコピーをいただいた。1 例の症例報告であるが、典型的な自己免疫性膵炎の臨床像が手に取るように記載されており、初めてこの文献を読んだ筆者は震えが止まらなかったことを鮮明に記憶している。これこそ、私たちが現在直面している自己免疫性膵炎であると強く実感した。

タイトルは「Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome」である。症例は 52 歳男性で、初発症状は両側上眼瞼と顎下腺腫脹であり、最初は Sjögren 症候群に特徴的な乾燥症状はなかった。その 8 か月後に上腹部に腫瘤を認めた。血清 IgG は著明に高値であり、膵外分泌能は低下していた。この時点では、涙腺分泌能の低下が出現していた。そしてステロイド治療にて軽快するが、プレドニゾン 10mg まで漸減中に再燃したという症例である。後に Nakano 本人から詳細に話を聞くことができたが、この症例の患者は医師であったという。Nakano 自らが経験したことのない病態

に直面し、当時権威とされた先生方にもコンサルトをした結果、自己免疫疾患の可能性が高いとの結論に到達し、現在でいう十分なインフォームドコンセントを患者である医師に対して行い、同意を得たうえで、ステロイド治療を行ったということであった。現在の IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎の礎を築いたといえるエポックメイキングな報告であると筆者は考えている。

## 米国による自己免疫性膵炎の症例報告

後述のように、筆者らが自己免疫性膵炎で血清 IgG4 の上昇を高率に認めるという報告をした 2001 年よりも後に発行されたハリソン内科学 16 版には、米国には自己免疫性膵炎の症例は多くはないと記載されていた<sup>3)</sup>。しかし、Anatomical diagnosis: Primary sclerosing cholangitis, involving common hepatic duct, gallbladder, and pancreas とする症例が、1982 年 NEJM の Case records of the Massachusetts General Hospital に報告されている<sup>4)</sup>。55 歳男性が黄疸と全身倦怠感を認め、肝内胆管拡張と胆管壁肥厚などの所見から Clinical diagnosis は Cholangiocarcinoma であった。しかし、病理学的には肝内胆管周囲は著明な線維化と慢性炎症を認め、膵臓も血管の閉塞も伴うほどの炎症と線維化の所見であり、どこにも腫瘍性病変が認められなかった。当時としては、この症例を膵臓をも巻き込んだ原発性硬化性胆管炎との病理学的診断であったことは致し方ないと考えるが、これとてまさしく典型的な自己免疫性膵炎である。米国でこのような症例報告がされていたことを、ハリソンの執筆者は失念していたと思われる。

しかし、2005 年には北米で膵頭十二指腸切除術の術式である Whipple 切除した症例で、結果的に良性疾患であった中で約 1/4 は自己免疫性膵炎であったとの報告がなされた<sup>5)</sup>。その後も立て続けに同様の報告が続き、後述するいくつかの報告も含め、米国は日本以上に自己免疫性膵炎や IgG4 関連疾患について強い興味を持つまでに変貌を遂げた。