
総 説

IgG4 関連疾患に関する最近の話題

安 岡 秀 剛 *

抄 録

IgG4 関連疾患は本邦から発信された疾患で、近年世界的に注目されている。IgG4 関連疾患の特徴は 1) 血清 IgG4 高値、2) 罹患臓器におけるリンパ球および IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化、3) 腫瘤性・肥厚性の臓器病変 3 つで、全身性慢性炎症性疾患であることが明らかとなり、依然として原因は不明である。本稿では IgG4 関連疾患の概要、関連する臓器病変、治療、予後、IgG4 産生の機序について概説する。

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is firstly proposed from Japan and recently appreciated globally, which is a systemic and chronic inflammatory disease with unknown causes. IgG4-RD has three features, 1) high IgG4 level in the serum, 2) infiltration of lymphocytes and IgG4-positive plasma cells in the affected organs and 3) nodular changes or thickening of the lesions. Recent progress has been revealed that various organs are involved or included in IgG4-RD. In this manuscript, recent progress of the disease concept, the understanding of various organ involvements, the treatment approaches, its prognosis and mechanism of IgG4 production in IgG4-RD are summarized.

* 藤田医科大学 リウマチ・膠原病内科学講座

(やすおか ひでかた)

キーワード: IgG4 関連疾患、自己免疫性膵炎、ミクリッツ病、follicular helper T 細胞 (Tfh)

はじめに

われわれ膠原病内科医が診る「膠原病」は1) 骨関節や筋肉に痛みをきたすリウマチ性疾患としての特徴、2) 血管および結合組織が障害される結合組織疾患としての特徴、3) 自己抗体産生に代表されるような自己免疫疾患としての特徴を持つ全身性の慢性炎症性疾患として捉えられてきた。最初の報告に遡ると、クレンペラー博士による1942年の報告にみるように、特定の臓器に偏らず血管および結合組織に類似した病変(フィブリノイド変性)が見られる6つの疾患(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症(強皮症)、皮膚筋炎・多発性筋炎、結節性動脈周囲炎(現在の結節性多発動脈炎)、リウマチ熱(後に膠原病からは外された))が古典的膠原病として提唱されている¹⁾。現在では膠原病類縁疾患としてのシェーグレン症候群、血管炎症候群などを合わせ、様々な疾患が我々の守備範囲となっている。そのなかで自己免疫を介して涙腺・唾液腺が障害され乾燥症状をきたす疾患はシェーグレン症候群と捉えられてきた。その中で涙腺・唾液腺の腫大をきたす一群はミクリッツ病と呼ばれシェーグレン症候群の亜型として認識されてきた。一方2001年 浜野らが自己免疫性膵炎で血清IgG4が特異的に上昇していることを報告したことを皮切りに血清IgG4上昇とIgG4陽性形質細胞浸潤を認める臓器病変を複数持つ全身性疾患の存在が明らかとなった。現在ではミクリッツ病もこのカテゴリーに属することが示され、かかる疾患はIgG4関連疾患として世界的に注目されるようになっていく。更なる検討により自己免疫性膵炎、ミクリッツ病、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、間質性肺炎、前立腺炎、甲状腺炎など多岐の臓器病変が本疾患により説明されることも明らかとなっていった。本稿ではIgG4関連疾患の概要と関連する臓器病変、治療、予後、推定されるIgG4産生の機序について概説する。

IgG 4 関連疾患とは

IgG4関連疾患の概念は、1) 血清IgG4高値、2)

罹患臓器におけるリンパ球およびIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化、3) 腫瘍性、肥厚性の臓器病変という3つの特徴をもつ原因不明の全身性慢性炎症性疾患として捉えられている。本疾患は炎症性疾患ではあるものの発熱などの全身症状に乏しく、罹患臓器の腫大、肥厚による正常組織の閉塞・圧迫に伴う症状が前景にでる疾患である。無症状のことも多く、画像異常により発見される場合もしばしばみられる。多くの症例で病変は多臓器におよび、時間的に同時・異時に認められる。中高年の男性に好発し、アレルギー歴をしばしば有する。血液検査では血清IgGおよびIgE高値を認め、高IgG4血症を特徴とするが、必須ではない。また低補体血症、抗核抗体、リウマトイド因子陽性も比較的頻度が高い。一方、疾患特異抗体は陰性で、CRPは低値である。画像上癌や悪性リンパ腫などと鑑別困難な場合も多い。特にIgG4関連疾患と悪性腫瘍との合併例も存在するため、可能な限り組織学的検査を行って診断した後に副腎皮質ステロイドにより治療を行うことが推奨されている。

IgG4関連疾患の確立 自己免疫性膵炎から始まる歴史

IgG4関連疾患は自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)の症例経験のなかから誕生し、本邦から発信された新しい疾患概念である。この歴史を紐解くと、1990年代に膵癌と診断され摘出された症例の中から、組織学的に形質細胞浸潤を伴う症例が見出され、腫瘍形成性膵炎、またはリンパ形質細胞性硬化性膵炎という病名がつけられたことにはじまる。かかる症例の中に、免疫抑制治療が奏功する一群があり、「自己免疫性膵炎」として提唱されるようになった²⁾。2001年浜野らにより、血清IgG4濃度高値が自己免疫性膵炎の診断に有用なマーカーとなることが示され³⁾、その翌年にはこれら症例の膵臓および後腹膜組織の組織にIgG4陽性形質細胞が多数浸潤していることが報告された⁴⁾。さらに2003年に神澤らにより、自己免疫性膵炎患者では、膵臓実質以外

に周囲の組織、胆管、胆嚢、肝臓の門脈域、胃や腸の粘膜、リンパ節、骨髄にも IgG4 陽性形質細胞が浸潤する病変が認められ⁵⁾、全身疾患としての「systemic IgG4-related autoimmune disease」という概念が提唱された。2004 年には自己免疫性膵炎患者に合併した尿細管間質性腎炎の 2 症例が報告され、これら 2 症例では腎機能低下があり、腎生検光顕組織における間質の線維化とともに、IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められ、腎も一臓器病変である可能性が示された^{6) 7)}。その後、血清中の IgG4 高値と組織における IgG4 陽性形質細胞浸潤が共通する全身疾患であることが明らかとなった。さらには古典的にミクリッツ病として知られてきた涙腺や唾液腺においても同様の組織所見が認められることが示された。これらをもとに厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班では「IgG4 関連疾患」(IgG4-related disease : IgG4-RD) という新しい呼称が提唱され、2011 年に包括診断基準の作成が行われた⁸⁾。

病変の分布と症状

罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・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。表 1 に IgG4 関連疾患として考えられうる臓器病変の代表例をあげた。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。臓器病変としては自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎(ミクリッツ病)が高頻度に認められ、比較的典型的である。自己免疫性膵炎は膵癌や胆管癌と誤診され、外科的手術の結果、組織像により気がつくられることが多い。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈するが、臓器腫大・肥厚による閉塞、圧迫症状が主体である。時に細胞浸潤・線維化に伴う臓器機能不全などにより生命予後を規定する重篤な合併症をきたすことがある。受診のきっかけになる症状としては涙腺の腫脹による顔貌の変化、耳下腺・顎下腺・舌下腺・涙腺などの外分泌腺における腫瘍形成、超音波検査による臓器腫大の発見、臨床検査異常が多い。他疾患の鑑別の過程で見出されることもある。臓器病変による症状としては、下垂体病変では視野異常、易疲労感、低血圧、むくみ、低体温、脱毛、尿量異常などのホルモン欠乏症状、膵病変では黄疸、腹痛、糖尿病の出現、肺病変では、労作時呼吸困難、咳嗽が生じる。どの臓器病変を持つかは、患者さんによって異なり、共通する症状はない。発症年齢は 60 歳台にピークがあり、男性にやや多いが、ミクリッツ病ではやや女性に多いとされる。

表 1 IgG4 関連疾患として考えられうる臓器病変

自己免疫性下垂体炎
眼窩偽腫瘍
ミクリッツ病
Küttner 腫瘍：慢性硬化性唾液腺炎
橋本甲状腺炎
Riedel 甲状腺炎
間質性肺炎
自己免疫性膵炎
硬化性胆管炎
尿細管間質性腎炎
リンパ形質細胞性大動脈炎
炎症性動脈瘤
好酸球性血管中心性線維症
炎症性偽腫瘍
前立腺炎
皮膚偽リンパ腫
Rosai-Dorfman 病

IgG4 関連疾患の診断の変遷

IgG4 関連疾患の臓器病変は多岐にわたることから、障害される臓器により臨床症状や検査所見

表 2 IgG4 関連疾患の臓器別診断基準

自己免疫性膵炎診断基準
IgG4 関連ミクリッツ病診断基準
IgG4 関連腎臓病診断基準
IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準
IgG4 関連眼疾患診断基準
IgG4 関連呼吸器疾患診断基準
IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症診断基準

が異なる。また様々な臓器障害を伴うことから、臓器別の診断基準、例えばIgG4関連ミクリッツ病、IgG4関連自己免疫性膵炎、IgG4関連腎疾患などそれぞれの診断基準が提唱されている(表2)。しかし、すべての臓器を網羅した診断基準の作成は難しかったが、2011年に包括診断基準が提唱された(表3)⁸⁾。「包括」診断基準であることから一定の限界があることは頭に置いておく必要がある。包括基準はあくまで「ミニマムコンセンサス」であり、臓器別の診断基準が優先される。これは包括基準のみを見ると、「血清IgG4高値 = IgG4関連疾患」「IgG4陽性細胞浸潤 = IgG4関連疾患」と数値により短絡的に診断に至る可能性があるため、実際にIgG4関連疾患以外にも血清IgG4高値をきたす疾患、IgG4関連疾患であっても血清IgG4が高値にならない症例が存在するためである。また病理所見では悪性腫瘍との鑑別の重要性について述べられ、膵癌や悪性リンパ腫の中にはIgG4陽性細胞の浸潤が確認されるものにしばしば遭遇する。病理診断のガイドラインに基づく、その特徴として著明なリンパ球・形質細胞浸潤、花筵

様線維化、閉塞性静脈炎の3所見が主要な形態学的特徴で、IgG4陽性形質細胞数ないしIgG4/IgG比は補助的な所見として診断されるとしている。すなわちIgG4の染色性はIgG4関連疾患の診断に必須ではなく、臨床像と病理像が相関するかという点が重要視点されていると理解される。海外のコンセンサスステートメント⁹⁾でも花筵状線維化や閉塞性静脈炎の存在は特異度を上げることについて挙げられている。これらの考え方をベースにし、2020年に包括診断基準が改訂された¹⁰⁾。特に本基準では準確定群、疑診群とされても、臓器別診断基準で確定診断されたものはIgG4関連疾患確診群と判断するとされ、病理学的診断の項目が追加された(表4)。鑑別すべき疾患は表5に示す。参考までに、2015年に提唱されている海外のコンセンサスステートメント⁹⁾には診断に関して、述べられている点について触れる。1) IgG4関連疾患の最も的確な評価は、病歴、理学所見、適切な血液検査と画像検査に基づく。2) 悪性腫瘍やIgG4関連疾患に類似する他疾患の鑑別のため、生検による確定診断を強く勧める。この

表3 IgG4関連疾患包括診断基準(2011年)

-
- (1)臨床所見：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、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める
 (2)血液所見：高IgG4血症(135mg/dl以上)を認める
 (3)病理学的所見：a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
 b. IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える
-

1 + 2 + 3 = 確診群 (definite)、 1 + 3 = 準確定群 (probable)、 1 + 2 = 疑診群 (possible)

表4 IgG4関連疾患包括診断基準(2020年改訂)

-
- (1)臨床的所見：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、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める
 (2)血液所見：高IgG4血症(135mg/dl以上)を認める
 (3)病理学的所見：以下の3項目中2つを満たす。
 a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
 b. IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える
 c. 特徴的な線維化、特に花筵状線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める
-

1 + 2 + 3 = 確診群 (definite)、 1 + 3 = 準確定群 (probable)、 1 + 2 = 疑診群 (possible)

*本基準で準確定群、疑診群であってもIgG4関連疾患臓器別診断基準で確定診断されたものは、IgG4関連疾患確診群と判断する

表 5 IgG4 関連疾患と鑑別すべき疾患

組織中に IgG4 陽性細胞が増加する疾患
炎症性疾患
・ ANCA 関連血管炎
・ 炎症性腸疾患
・ 関節リウマチ
・ 慢性副鼻腔炎
・ Rosai-Dorfman 病
・ 脾臓硬化性血管腫様結節
・ 皮膚形質細胞増多症
・ 自己免疫性萎縮性胃炎
・ リンパ増殖性疾患 (節外周辺帯 B 細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫)
・ 悪性腫瘍組織 (腺癌、扁平上皮癌)
・ 炎症性筋線維芽細胞腫瘍
・ 穿孔性膠原線維症
・ 黄色肉芽腫、Erdheim-Chester 病
高 IgG4 血症を呈する疾患
・ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
・ 多中心性キャッスルマン病
・ 関節リウマチ
そのほか類縁疾患
シェーグレン症候群
原発性硬化性胆管炎
多中心性キャッスルマン病
特発性後腹膜線維症
多発血管炎性肉芽腫症
サルコイドーシス
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

ステートメントでも、IgG4 関連疾患の腫瘍病変と癌との鑑別には、画像検査のみではしばしば不十分と考えられている。IgG4 陽性形質細胞浸潤は悪性腫瘍、Granulomatosis with Polyangiitis (GPA)、Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)、Microscopic Polyangiitis (MPA)、Castleman 氏病などでも見られることから特異性は低いこと、IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別は難しいことが触れられている。

IgG4 関連疾患の治療に対する考え方

IgG4 関連疾患の治療の第一選択は副腎皮質ステロイドである。海外のコンセンサスステートメ

ント¹⁰⁾でも「活動性があり未治療の IgG4 関連疾患では、禁忌がなければ副腎皮質ステロイドを寛解導入療法として用いる」としている。体重や疾患活動性にもよるが、プレドニゾロンで 30mg～40mg 相当、あるいは 0.6mg/kg 相当で開始し、2～4 週間継続後、20mg までは 2 週間毎 10mg 減量、その後 20mg を 2 週間維持し 5mg まで 2 週間毎に減量、3～6 ヶ月で副腎皮質ステロイドをオフにすることを目標とする。一部の患者では寛解導入療法の後に維持療法が必要で、低用量で一定期間継続維持するほうがよいとする意見もある。自己免疫性肺炎、多臓器病変、IgG4 著明高値、中枢胆管病変、再燃病歴などは減量中に再燃しやすいとされ、注意を要する。維持療法には低用量ステロイド、免疫抑制薬が用いられるが、海外ではリツキシマブが用いられることもある (本邦では承認されていない)。なお、副腎皮質ステロイドが奏功する症例が多く、血清 IgG4 低下とともに、腫瘤も縮小することから手術が必要となるケースは比較的少ない。線維化を伴う病変は治療抵抗性と言われているが、治療抵抗例の場合診断の再検討も必要である。再燃症例においても統一した治療方針はない。治療抵抗性の場合、副腎皮質ステロイドの減量を容易にするため、免疫抑制薬 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、タクロリムス、シクロホスファミドなど) が併用されることもあるが、臨床試験で示されている薬剤のデータはない。海外のコンセンサスステートメント¹⁰⁾でも「寛解導入され治療中止後に再燃した場合は副腎皮質ステロイド再投与が必要である。再燃後の寛解維持期には副腎皮質ステロイド減量効果のある免疫抑制剤の併用を考慮すべきである」と述べられているが、特定の免疫抑制薬の強い推奨はない。ほとんどの症例では IgG4 関連疾患の再燃に際しても副腎皮質ステロイドに良く反応する。再燃例では将来再燃を繰り返す可能性が高い。経過観察に際しては、空間的・時間的に病変が多発するという疾患の特徴を考慮し、他臓器障害を含めて慎重な観察を要する。臓器病変から見ると、ミクリッツ病で腫脹が

顎下腺だけに限局している場合や、無症状のリンパ節腫脹の症例の場合は、無治療で経過観察することが多い。しかし、線維化が進むと腺分泌機能の回復が難しくなるため、口渇やドライアイなど症状がみられる場合は副腎皮質ステロイドによる治療を考慮することもある。コンセンサスステートメント¹⁰⁾でも「症状があり活動性のある全てのIgG4関連疾患患者は治療の必要があり、一部は治療が急がれる。無症状の場合でも一部では治療の必要性がある」とされている。無症状であっても、重篤で不可逆性の障害を生じうる臓器病変を持つ場合は注意を要する。例えば自己免疫性膵炎は無治療では合併症を起こしやすいことが知られる。また大動脈炎(炎症性動脈瘤の拡大や動脈解離)、後腹膜線維腫(神経障害、尿路閉塞、腎不全)、中枢性胆道狭窄(感染性胆管炎、線維化と肝硬変)、尿細管間質性腎炎(慢性腎疾患)、硬膜炎(神経障害や痙攣)、膵腫大(膵外分泌内分分泌障害)、心外膜炎(タンボナーデ、収縮性心外膜炎)では不可逆性の障害を生じうるため治療が急がれる。なお、血清IgG4値は治療効果と連動しない場合があるため、血清IgG4値のみの効果判定は避けた方が良く、定期的な臨床・画像評価を加え、総合的な判断をすべきである。特に新に出現したこれまでにない臓器障害は注意が必要で、比較的頻度が高いIgG4関連腎臓病や自己免疫性膵炎、IgG4関連肺疾患、後腹膜線維腫／動脈周囲炎などは見落としがないう、定期的にフォローしたい。

IgG4関連疾患の病態

病態に関しては現在も不明な点が多い。IgG4関連疾患におけるIgG4産生の機序は最近明らかとなりつつある。特に最近免疫学的な役割が明らかとなってきているfollicular helper T細胞(Tfh)の病態への関与に関する報告があり、概説する。IgG4関連疾患の組織では、罹患臓器においてIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め、末梢循環血中では形質芽細胞、特にIgG4陽性形質芽細胞が増加していることが知られている¹¹⁾。欧米の報告で

は疾患活動性が改善すると形質芽細胞数が減少、再燃時に再上昇することが報告されている。またMattooらはIgG4関連疾患末梢血中の形質芽細胞を次世代シーケンサーで解析した結果、形質芽細胞はoligoclonalで、免疫グロブリン遺伝子の体細胞超突然変異が検出されたことから、形質芽細胞の分化増殖がT細胞依存性である可能性が推察されるとしている¹¹⁾。

IgG4関連疾患におけるIgG4抗体産生のメカニズムとfollicular helper T細胞の役割

免疫学では抗体産生の誘導にはT-B collaborationが重要であることが知られている。これはヘルパーT細胞とB細胞がcell-to-cell contactすることによりB細胞が形質芽細胞、形質細胞へと分化し、抗体産生能を獲得する過程を指す¹²⁾。この過程において重要な役割を果たす液性因子としてB細胞制御因子としてインターロイキン(IL)-4¹³⁾、細胞表面分子としてはCD40-CD40Ligandなどの共刺激分子の重要性が報告された¹⁴⁾。しかしながら、T-B collaborationに直接関与するヘルパーT細胞サブセットは明らかとなっていなかった。扁桃などリンパ組織に存在し、CXCR5を発現するfollicular helper T細胞(Tfh)の存在が2000年に報告され¹⁵⁾、その後Tfhが産生されるIL-21によりB細胞の分化成熟および免疫グロブリン産生が増強されることが明らかとなった¹⁶⁾。実際TfhとB細胞の共培養によりB細胞が形質芽細胞へと分化し、抗体産生能を獲得することが報告された¹⁷⁾。これらの報告より、T-B collaborationを介し、胚中心の形成、B細胞の分化、親和性成熟、抗体産生など液性免疫の誘導に関わるCD4陽性T細胞サブセットがTfhであることが示唆された。我々はIgG4関連疾患の組織で見られる胚中心において、B細胞を形質細胞に分化誘導するCD4陽性T細胞サブセットはTfhではないかと仮説し、末梢血中のリンパ球を解析した。その結果、末梢血Tfhが増加し、形質芽細胞も増加していた¹⁸⁾。また、TfhはTfh1、Tfh2およびTfh17の異なる3つのサブセットが存在するが、これらについても解

析を行った。その結果Tfh2が本疾患で特徴的に増加し、血中IgG4値、血中IgG4/IgG比および末梢血中形質芽細胞数と強い相関を示したほか、病変部位のIgG4陽性形質細胞浸潤の程度と末梢血Tfh2、形質芽細胞数も相関していることを明らかにした¹⁹⁾。また血清サイトカインの解析では、Tfh2の増加とIL-4の値が正に相関していた。さらにIL-21高値例でTfh2、形質芽細胞数およびIgG4値が高い傾向があった。興味深いことに、形質芽細胞数、IgG4値とIL-4値は副腎皮質ステロイド投与により減少した一方、Tfh2数は変化せず、Tfh2の増加は副腎皮質ステロイドでは是正できない可能性があった。また、TfhはIgG4関連疾患では増加していたが、アレルギー性鼻炎はそれほどなく、両者の病態の相違につながっているかもしれない。我々の最新の研究では、IgG4関連疾患におけるTfh2のさらなる機能的解析の結果、IgG4関連疾患患者由来のTfh2はnaïve B細胞を形質芽細胞へと分化誘導し、IL-4を介してIgG4産生を誘導することが明らかとなった(図1)。さらにTfh2はコントロールと比較し活性化マーカーを発現し、疾患活動性や臓器病変の進展と関連した²⁰⁾。これらの知見は、末梢血でのTfh2の分化・活性化状態と疾患活動性が関連し、病勢を反映するバイオマーカーとなり得る可能性を示唆した。ところでIgG4は、健常人では全IgGの5%以下で、IgG1～G3と比較し最も少ないサブクラスである。IgG4のFc領域は、補体(C1q)やFcγ受容体への結合能が弱く、免疫活性化における役割は少ないと推察されている。IgG4がその他のIgGと異なる点は、形質細胞より分泌された後、Fab

領域が他のFabと交換され、1分子で異なる2つの抗原を認識できるようになることである²¹⁾。こうしたできた抗体は抗原を架橋せず、免疫複合体形成能の低下によって抗炎症作用を示すと考えられている²²⁾。IgG4もIgEも抗原刺激下で、Th2タイプのサイトカインであるIL4、IL-13によって産生誘導されるが、IL-10、IL-12、IL-21が存在により、産生はIgEよりIgG4の方にシフトするとされている。さらにIL-10を産生するregulatory T細胞の活性化を介し、IgG4が産生誘導されると考えられている。regulatory T細胞はTGFβを産生して線維化を促進することから、IgG4産生が誘導される免疫学的環境を介し、IgE高値、好酸球浸潤、病変の線維化に関与し、IgG4関連疾患の病態形成に関与している可能性がある。しかし一方でIgG4関連疾患において産生誘導されたIgG4の病態における役割については明らかとなっていない。IgG4が自己免疫として組織障害をおこす自己抗体として産生される、あるいは、炎症性の刺激に反応して産生される、との2つの考えがあるTfh2は何も説明できる可能性があることから病態と直接関連しているかもしれない。

おわりに

IgG4関連疾患は21世紀に日本から提唱された疾患概念であり、これまで本疾患における多くの知見が本邦から発信されてきた。現時点では副腎皮質ステロイドが治療の中心であるが、その漸減過程で多くの患者が病勢の再燃をきたす。また高齢者に多く、治療による副作用が問題となることから新たな治療標的の同定、治療法の開発は急務の課題である。本疾患の病態においてIgG4産生に関与するT-B collaborationは重要であり、その中で重要な役割を担っているTfh2によって制御される免疫学的環境が、病態解明の鍵を握っている可能性もあり、新たな治療標的となるかもしれない。

本稿に利益相反(COI)はありません。

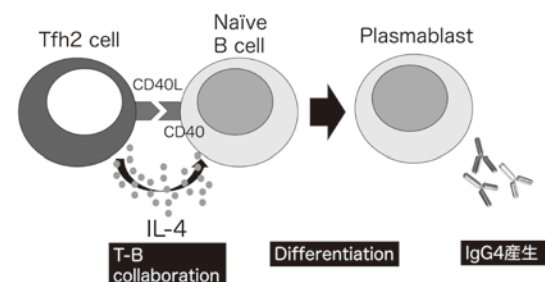


図1 IgG4関連疾患におけるIgG4産生の機序(仮説)

(文献)

- 1) Klemperer P, Pollack AD, Baehr G : Diffuse collagen disease: acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 1942; 119 : 331-332
- 2) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. : Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40 : 1561-1568
- 3) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344 : 732-738
- 4) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359 : 1403-1404
- 5) Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. : IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385 : 1460-1471
- 6) Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, et al. : Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 : 18-25
- 7) Takeda S, Haratake J, Kasai T, et al. : IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 : 474-476
- 8) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. : Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22 : 21-30.
- 9) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. : International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 : 1688-1699
- 10) 日本IgG4関連疾患学会 : 2020改訂IgG4関連疾患包括診断基準. <https://igg4.w3.kanazawa-u.ac.jp/reference/>
- 11) Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. : De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134 : 679-687
- 12) Crotty S : A brief history of T cell help to B cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15 : 185-189
- 13) Howard M, Farrar J, Hilfiker M, et al. : Identification of a T cell-derived b cell growth factor distinct from interleukin 2. *J Exp Med* 1982; 155 : 914-923
- 14) Foy TM, Laman JD, Ledbetter JA, et al. : gp39-CD40 interactions are essential for germinal center formation and the development of B cell memory. *J Exp Med* 1994; 180 : 157-163
- 15) Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, et al. : Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000; 192 : 1545-1552
- 16) Ozaki K, Kikly K, Michalovich D, et al. : Cloning of a type I cytokine receptor most related to the IL-2 receptor beta chain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 : 11439-11444.
- 17) Morita R, Schmitt N, Bentebibel SE, et al. : Human blood CXCR5 (+) CD4 (+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity* 2011; 34 : 108-121
- 18) Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, et al. : Number of Circulating Follicular Helper 2 T Cells Correlates With IgG4 and Interleukin-4 Levels and Plasmablast Numbers in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 : 2476-2481
- 19) Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, et al. : Subclinical labial salivary gland involvement in IgG4-related disease affected with vital organs. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 : 949-950
- 20) Akiyama M, Yasuoka H, Yamaoka K, et al. : Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. 2016; *Arthritis Res Ther* 18 : 167
- 21) van der Neut Kolfshoten M, Schuurman J, Losen M, et al. : Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007; 317 : 1554-1557
- 22) Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, et al. : Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 : 469-477