

免疫システムが暴走

IgG4関連疾患は、信州大学のグループが2001(平成13)年自己免疫性膵炎の患者さんの血中に「IgG4」が多いことを見つけたのをきっかけに、日本が世界に先駆けて提唱した難病です。国内では8000人以上の患者さんがいると推定されており、近年は増加傾向にあります。

Igとは免疫グロブリン(抗体)のことで、血液などに存在するたんぱく質の総称です。IgG、IgA、IgM、IgD、IgEの5つのパターンがあります。中でもI

炎症反応が出ない

臓器が腫れると、さまざまな症状が現れます。例えば、膵臓にできると、肌が黄色くなる黄疸が現れ、目では涙の量が足りなくなるドライアイ、唾液腺では唾液の分泌量が減るドライマウスなどです。目や喉は、患部が膨らんでいるのを目で確認できますので、病気がかかっていることに気づきやすいでしょう。一方、腎臓や肝臓、膵臓などは、重い症状が出るまで気づくのは難しいと言えます。

私も中心メンバーとして参加した金沢大学などが実施した調査(334例)では、発症する患者さんの平均年齢は63・8歳です。男性が61・4%を占め、症例の95・5%で高いIgG4値を示しました。

発症する部位(リンパ節を除く)としては、涙腺、唾液腺、膵臓、後腹膜、腎臓の順に高くなっています。また、90%近くの患者さんで複数の臓器に同時に病変が見られ、平均3・2の臓器で罹患します。

さらに、炎症反応検査を行ったところ、「CRP(C反応性たんぱ

免疫異常で臓器に腫れ

がんとの判別がポイントに

目の涙腺や唾液腺、膵臓、肝臓、腎臓など、体のさまざまな部位が炎症を起こし、こぶができる「IgG4関連疾患」が近年、免疫異常を原因とする国指定の難病として注目されています。この病気を長年研究している金沢医科大学血液免疫内科学の山田和徳教授に治療法などをうかがいました。

| 今月の回答者 |



やま だ かず のり
山田 和徳

金沢医科大学血液免疫内科学准教授
金沢医科大学病院血液・リウマチ膠原病科准教授
日本内科学会認定医・総合内科専門医
日本リウマチ学会専門医・指導医
日本腎臓学会腎臓専門医など

IgGは血液中に最も多く含まれる免疫グロブリンであり、さまざまな抗原(細菌、ウイルスなど)に対する抗体を持っています。

IgGは、1から4までの4つが存在しますが、このうちIgG4は通常はIgG全体の約4%に過ぎず、その役割はほとんど解明できていません。

IgG4関連疾患は、本来、病原体などから身を守る免疫システムが暴走し、自分自身を攻撃してしまふ「自己免疫疾患」の一種と考えられています。自己免疫疾患の特徴を持つ一方で、アレルギー性疾患の合併が多いことで知られてい

く「値の上昇は、ほとんど見られませんが、ほとんどの臓器が腫れて熱を出すようながんや血管炎などの病気ではないことを判別する上で重要です。

がんで見分けにくい

ただ、この病気は、がんで見分けるのが難しいと言えます。そのため、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班では、診断基準を定めています(表)。中でも、確定診断をするために不可欠だと考えているのが生検です。患部の一部を採取して顕微鏡で調べること、がんとの違いを区別できます。

表

IgG4関連疾患包括診断基準(2011)

- 1 1つまたは複数の臓器で腫れたり、こぶができたりするなどの病変が見られる。
- 2 血液検査で高いIgG4の値(135mg/dl以上)を示している。
- 3 病理組織学的に以下の2つ状況が見られる。
 - a: 組織を見た結果、リンパ球、形質細胞の浸潤と繊維化が見られる。
 - b: 患部を調べると、IgG4/IgG陽性細胞の比率が40%以上で、IgG4陽性形質細胞が増えている。

- 1+2+3を満たすもの 確定診断群
- 1+3を満たすもの 準確定群
- 1+2のみを満たすもの 疑診群

一般読者向けに表現を改変

物質が増加し、臓器の柔軟性が失われていきます。この現象を「線維化(硬化)」といいます。いったん硬くなった臓器は元に戻りません。治療には、抗炎症作用、免疫抑制作用がある副腎皮質ステロイドを使用します。副腎皮質ステロイドには大きな効果が見

写真



赤い線で囲った涙腺が腫れている

込めますが、長期に服用すると高血糖や骨粗しょう症、感染症などの副作用の心配がありますので、症状が治まったら徐々に量を減らします。一方で、20〜30%の患者さんが再発しており、副腎皮質ステロイドの中止が難しいのが問題です。このような場合は免疫抑制剤を追加することがあります。

最新の研究では、一部の自己免疫性膵炎の患者さんで、自身の膵臓に存在する「ラミン(リン51)」というたんぱく質と反応する自己抗体を持つことが分かっています。また、免疫をつかさどるB細胞やT細胞、自然免疫などさまざまな観点から研究されており、研究によって副作用の少ない新たな治療が確立できるのではないかと期待しています。

IgG4は、発症を告げる役割を果たしていると言えます。ただIgG4自体が発症の根本的な原因とは考えられていません。今後は、関連疾患の発症リスクを高める遺伝的要因や発症などにつながるマーカーを探っていきたいと考えており、治療の進展に貢献していきます。