

IgG4関連眼疾患の10年と今後の課題について

高比良雅之

【要旨】

IgG4関連Mikulicz病の初めての報告から10年を経て、IgG4関連眼疾患の知見を概観し、今後の課題を検討した。サルコイドーシスはIgG4関連眼疾患の除外診断のひとつである。眼サルコイドーシスの主病変は眼内が多く、この点でも両者の臨床像は異なる。IgG4関連眼疾患の病変は、涙腺、三叉神経周囲、外眼筋に多く、他にも視神経周囲、強膜、涙道など多岐にわたる。IgG4関連眼疾患での重要な鑑別疾患はMALTリンパ腫であり、両者はときに合併する。近年の日本でのある多施設調査（1,014例）では、眼窩リンパ増殖性疾患の22%はIgG4関連眼疾患であった。本疾患の治療の基本はステロイド剤の全身投与であるが、長期投与や再発の問題があり、眼科ではステロイド局所注射や涙腺摘出なども治療の選択肢となる。眼領域では、視神経の障害により視力、視野障害をきたし、失明に至るものも存在するので注意が必要である。

[日サ会誌 2015; 35: 61-64]

キーワード：IgG4関連疾患、眼窩、涙腺、リンパ腫

The First Decade and Next Agendas of IgG4-related Ophthalmic Disease

Masayuki Takahira

Keywords: IgG4-related disease, orbit, lacrimal gland, lymphoma

涙腺と唾液腺の対称性腫脹をきたすMikulicz病において血清IgG4上昇を伴うことをYamamotoらが初めて報告した¹⁾のは2004年であるので、本年はIgG4関連眼疾患(IgG4-related ophthalmic disease)の発見から10年を経たことになる。本稿では、IgG4関連眼疾患に関する従来の知見を整理し、また今後の課題を検討した。

サルコイドーシスは、IgG4関連眼疾患の診断に際しては除外すべき疾患のひとつであり、このほど公表されたIgG4関連眼疾患の診断基準²⁾(Table 1)においても、除外診断の項目の中に含まれている。眼サルコイドーシスは、眼領域に炎症を生じる代表的な疾患であるが、その主病変は眼内に生じることが多い、すなわち、角膜後面沈着物、虹彩結節、前房内炎症細胞、硝子体雪玉様混濁、網膜静脈炎、などの眼所見を伴うぶどう膜炎が主体である。眼外の眼窩部にも肉芽腫の結節を生じることがあるが(Figure 1)、一般に稀である。IgG4関連疾患の病理は概して肉芽腫ではない観点からも、やはりサルコイドーシスはIgG4関連疾患とは異なる疾患と考えられる。黄色肉芽腫も眼窩に肉芽腫を生じる疾患(眼黄色肉芽腫)であり、病理でIgG4染色陽性となる例が報告されている。ただし、染色陽性となる頻度が低いこと³⁾や、他臓器病

変を伴わない点⁴⁾などから、やはり現時点では黄色肉芽腫はIgG4関連疾患の概念には当てはまらない疾患と考えるのが妥当である。

筆者の施設で初めてIgG4関連涙腺炎の症例を経験したのは2005年であり、ひき続いて経験したIgG4関連涙腺炎の症例群を報告した⁵⁾。その典型的な像は、リンパ濾胞の構造を伴ったリンパ形質細胞浸潤である(Figure 2)。その後も眼領域の報告は相次ぎ、病変は三叉神経周囲、外眼筋にも及ぶ頻度が高く⁶⁾、さらには視神経周囲⁷⁾、血管周囲、眼窩脂肪、強膜⁸⁾、涙道^{9,10)}など多岐にわたることが判明した。しかし、確かに病理の診断基準は満たすが、血清IgG4は正常でかつ他臓器病変を併発しないような病変もあり、これらはIgG4関連疾患の範疇とは考えにくい。

眼領域では、IgG4関連眼疾患との重要な鑑別疾患はリンパ腫である。通常、MALTリンパ腫ではIgG4染色は陰性であるが、眼領域のIgG4関連疾患を背景にMALTリンパ腫や濾胞性リンパ腫が発症することが知られている^{11,12)}。2013年に実施された日本の多施設調査¹³⁾によれば、眼窩リンパ増殖性疾患1014例(眼内と結膜のリンパ腫を除く)の病理診断の内訳は、MALTリンパ腫(IgG4関連がないか不明)が404症例(39.8%)、その他のリン

金沢大学大学院医学系研究科 視覚科学・眼科学

Department of Ophthalmology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

著者連絡先：高比良雅之(たかひら まさゆき)
〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1
金沢大学大学院医学系研究科 視覚科学・眼科学
E-mail: takahira@med.kanazawa-u.ac.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. IgG4関連眼疾患の診断基準（文献2を参照）

診断基準

- 1) 画像検査で涙腺腫大、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、ときに線維化がみられる。しばしば胚中心がみられる。IgG4染色陽性の形質細胞がみられ、その基準はIgG4(+)/IgG(+)細胞比が40%以上、またはIgG4陽性細胞数が強拡大視野（×400）内に50個以上、を満たすものとする。
- 3) 血清学的に高IgG4血症を認める（>135 mg/dL）。

診断

- 上記の1), 2), 3) 全てを満たした場合を確定診断群（definite）、1)と2)のみを満たした場合を準診断群（probable）、1)と3)のみを満たした場合を疑診群（possible）とする。

鑑別疾患

Sjögren症候群、リンパ腫、サルコイドーシス、Wegener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窩織炎

注意

MALTリンパ腫はIgG4陽性細胞を含むことがあり、慎重に鑑別する必要がある。

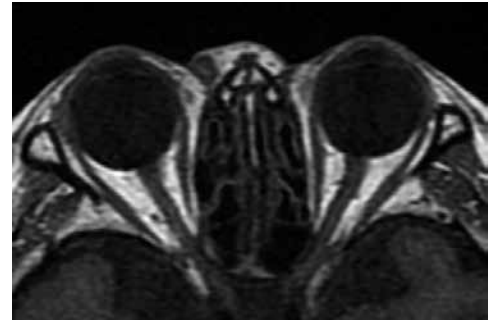


Figure 1. サルコイドーシス症例における右内眼角部の皮下腫瘤と眼内にサルコイドーシス病変を有する74歳の女性の右内眼角部皮下に腫瘤がみられた（MRI）

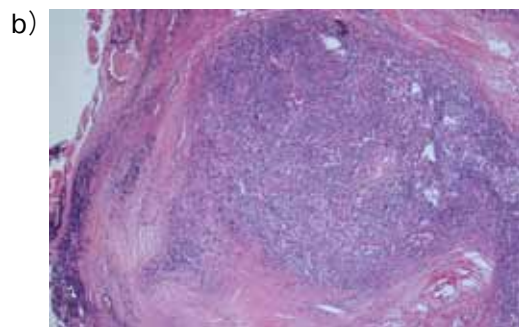


Figure 2. IgG4関連涙腺炎の病理像
47歳女性の涙腺生検の病理像。
a) 顕著な線維化を伴うリンパ形質細胞浸潤がみられた（HE染色×4倍）
b) IgG4染色では主に濾胞周囲に多数の陽性細胞がみられた（×10倍）

パ腫が156症例（15.4%）、IgG4と関連のない眼窩炎症が191症例（18.8%）、IgG4関連眼疾患が219症例（21.6%）、IgG4陽性MALTリンパ腫が44症例（4.3%）であった。つまり、眼窩リンパ増殖性疾患の約4分の1がIgG4染色陽性病変であった。IgG4関連眼疾患の年齢の中央値は62歳（23-90歳）で、MALTリンパ腫（中央値66歳）より有意に低く、IgG4と関連のない眼窩炎症（中央値57歳）より有意に高かった。IgG4関連眼疾患において、男女比は133/130であり、性差はないと考えられる¹³⁾。一方で、従来の報告によると、腎¹⁴⁾、肺¹⁵⁾、脾¹⁶⁾、大動脈¹⁷⁾など体幹のIgG4関連疾患病変は男性優位であることが知られている。

IgG4関連疾患の診断基準に関しては、2012年には全身の諸臓器にわたるIgG4関連疾患を包括する診断基準が本邦から報告され¹⁸⁾、また国際的にも病理に関するコンセンサスが得られた¹⁹⁾。しかしこれらを改めて検証すると、眼領域の病変としては妥当でない点があり、そのひとつがIgG4染色陽性細胞の絶対数に関することである。包括

診断基準¹⁸⁾では強拡大視野内（/hpf）のIgG4陽性細胞数の絶対数は10個であるが、これは最も少ない脾の病理像を考慮した数字であり、涙腺など眼領域の病変の基準値としては小さすぎる。一方で、Consensus statement¹⁹⁾では臓器別の基準値が示されており、眼窩病変についてはIgG4陽性細胞数>100個/hpfである。しかし、この値はあくまで一つの論文²⁰⁾を参考にして決められた値であり、その後の同著者の論文では基準値として>50個/hpfを採用している²¹⁾。また最近の自施設におけるIgG4関連涙腺炎の症例群の検討⁷⁾でも>100個/hpfを満たさない症例がある。これら既報や日本の諸施設の意見を鑑み、この度提唱されたIgG4関連眼疾患の診断基準では>50個/hpfが採用された²⁾。また、涙腺の病理ではIgG染色が強陽性となり判定が不可能な例もみられることを鑑み、IgG4(+)/IgG(+)細胞比が40%以上との基準は、「かつ」の項目ではなく「または」に改められた。病理のConsensus statement¹⁹⁾では、診断基準のmajor criteriaのうち花筵様線維化や閉塞性静脈炎が涙腺では通常みられないとされ、今

回IgG4関連眼疾患の診断基準においてもこれらについては言及されていない。

IgG4関連疾患の治療の基本はステロイド薬の全身投与²²⁾であるが、長期投与や再発の問題がある。当科でステロイド治療を行った22症例(44-76歳)の集計(2013年の臨床眼科学会にて報告)によると、全例で初期の投与により自覚症状や画像所見の改善がみられたが、途中で眼病変や全身症状の悪化でステロイドを増量したのは6症例であった。そのうちセミパルス投与が2症例で施行され、その理由としては、44歳男性の例では視神経周囲の病変が消褪せず、眼球突出が残ったこと、また76歳女性の例ではIgG4上昇を伴った咳嗽の増悪であった。治療期間は平均27ヵ月(中央値17ヵ月)と長期にわたる傾向があった。今回検討した症例群では眼症状の重篤な症例はなかったが、IgG4関連眼疾患では、視神経の障害により視力、視野障害をきたし、失明に至るものが存在する。また、外眼筋腫脹による眼球運動障害で、複視を自覚するものも存在する。これらを勘案し、目下、IgG4眼疾患としての重症度分類が検討されている。

欧米では、IgG4関連疾患に対しては、抗CD20抗体療法であるリツキシマブの投与が積極的に行われている。眼領域の病変に対する最初の報告例²³⁾は、56歳のIgG4関連眼症(涙腺と外眼筋炎)に対してリツキシマブを全身投与したもので、症状と血清IgG4が改善した。またIgG4関連外眼筋炎と視神経症に対して、眼窩減圧術とリツキシマブの局所注射で、視機能が維持できたとする報告²⁴⁾もみられる。しかしながら、本邦ではリツキシマブのIgG4関連疾患に対する保険適用が無い。特に症状が眼領域に限られるような症例では、ステロイドの局所注射や涙腺摘出などの外科的切除も治療の選択肢と考えられ、今後はそれらを含めた眼科としての治療指針も検討されるべきである。

本報告の要旨は、第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会シンポジウム(2014年11月2日、新潟市)で発表した。

引用文献

- 1) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol.* 2004; 33: 432-3.
- 2) Goto H, Takahira M, Azumi A. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2015; 59: 1-7.
- 3) Kubota T, Moritani S, Ichihara S, et al. Association of systemic characteristics and histological variations in a case study of adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma. *J Clin Pathol.* 2014; 67: 92-4.
- 4) Verdijk RM, Heidari P, Verschooten R, et al. Raised numbers of IgG4-positive plasma cells are a common histopathological finding in orbital xanthogranulomatous disease. *Orbit.* 2014; 33: 17-22.
- 5) Takahira M, Kawano M, Zen Y, et al. IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125: 1575-8.
- 6) Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, et al. Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 252: 531-8.
- 7) Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, et al. Clinical aspects of IgG4-related orbital inflammation in a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 635473.
- 8) Ohno K, Sato Y, Ohshima K, et al. IgG4-related disease involving the sclera. *Mod Rheumatol.* 2014; 24: 195-8.
- 9) Suzuki M, Mizumachi T, Morita S, et al. A case of immunoglobulin 4-related disease with bilateral mass-forming lesions in the nasolacrimal ducts. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17: 207-10.
- 10) Batra R, Mudhar HS, Sandramouli S. A unique case of IgG4 sclerosing dacryocystitis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2012 May-Jun; 28(3): e70-2.
- 11) Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32: 1159-67.
- 12) Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int.* 2008; 58: 465-70.
- 13) Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease: A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2013; 57: 573-9.
- 14) Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78: 1016-23.
- 15) Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33: 1886-93.
- 16) Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, et al. Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 108-16.
- 17) Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related peri-aortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients. *Radiology.* 2011; 261: 625-33.
- 18) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 21-30.
- 19) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25: 1181-92.
- 20) Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 643-5.
- 21) Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol.* 2010 17: 303-32.
- 22) Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel

- lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop.* 2011; 51: 13-20.
- 23) Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, et al. IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol.* 2012; 57: 26-33.
- 24) Chen TS, Figueira E, Lau OC, et al. Successful "medical" orbital decompression with adjunctive rituximab for severe visual loss in IgG4-related orbital inflammatory disease with orbital myositis. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2014; 30: e122-5.