

2017年 悪性リンパ腫 WHO分類改訂のポイント

Vol. **6**

リンパ節におけるIgG4関連疾患



執筆

佐藤 康晴先生

岡山大学大学院保健学研究科 病態情報科学
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学
(腫瘍病理/第二病理)

はじめに

IgG4関連疾患は21世紀に日本人によりその存在を明らかにされた疾患で、全身諸臓器に腫瘤や肥厚性病変を形成し、病変部に多数のIgG4陽性細胞の浸潤や血中IgG4値の上昇を特徴とする良性の病態である。リンパ節もその好発臓器の一つであるが、リンパ腫や他の炎症性疾患でも同様にIgG4陽性細胞の浸潤や血中IgG4値の上昇が認められるため診断は容易ではない。本稿では、リンパ節におけるIgG4関連疾患、すなわちIgG4関連リンパ節症の特徴と鑑別診断を中心に述べる。

IgG4関連リンパ節症

IgG4関連リンパ節症は局所的あるいは全身性にリンパ節を侵すことが知られている。しかし、リンパ節のみに病変を形成することは極めて稀で、リンパ節腫脹と同時性あるいは異時性に他臓器病変を合併することがほとんどである。逆にリンパ節病変のみの場合はIgG4関連リンパ節症以外の病態である可能性が高い¹⁾。

現在、病理組織学的に5つのタイプが報告されており¹⁾(表1)、筆者の経験では progressively transformed germinal centers (PTGC)-typeが最も遭遇する頻度が高い。このPTGCは胚中心進展性異形成と呼ばれ、これまで原因不明とされてきた反応性のリンパ節病変の一種である。しかしながら、その一部がIgG4関連疾患のスペクトラムであることが明らかとなった^{1, 2)}。

病理組織学的には、PTGCを伴う濾胞過形成とIgG4陽性細胞が胚中心内に認められることを特徴とする^{1, 2)}(図1A,B)。ときに濾胞辺縁帯リンパ腫や濾胞性リンパ腫との鑑別を要することがある。なお、興味深いことにIgG4関連皮膚疾患ではPTGC-typeのIgG4関連リンパ節症を合併する頻度が高い傾向にある³⁾。

もうひとつ臨床および病理学的に重要なIgG4関連リンパ節症のタイプは interfollicular expansion and immunoblastosis-type である。このタイプは濾胞間の拡張と血管増生および免疫芽球の増加を特徴とするタイプで、病理学的に末梢性T細胞リンパ腫(とくに血管免疫芽球性T細胞リンパ腫)との鑑別に注意が必要である¹⁾。

逆に、リンパ腫においてもIgG4陽性細胞の増加や血中IgG4の上昇を伴う症例が存在するため、IgG4のみでリンパ腫を否定することは出来ない。

表1 IgG4関連リンパ節症の組織分類

タイプ	組織型	IgG4陽性細胞の分布	リンパ節腫脹
I	Plasma cell type Castleman disease-like	濾胞間	全身性
II	Reactive follicular hyperplasia-like	濾胞間	限局性
III	Interfollicular expansion and immunoblastosis-type	濾胞間	全身性
IV	Progressively transformed germinal centers (PTGC)-type	胚中心の中	限局性/全身性
V	Inflammatory pseudotumor (IPT)-like	濾胞間	限局性

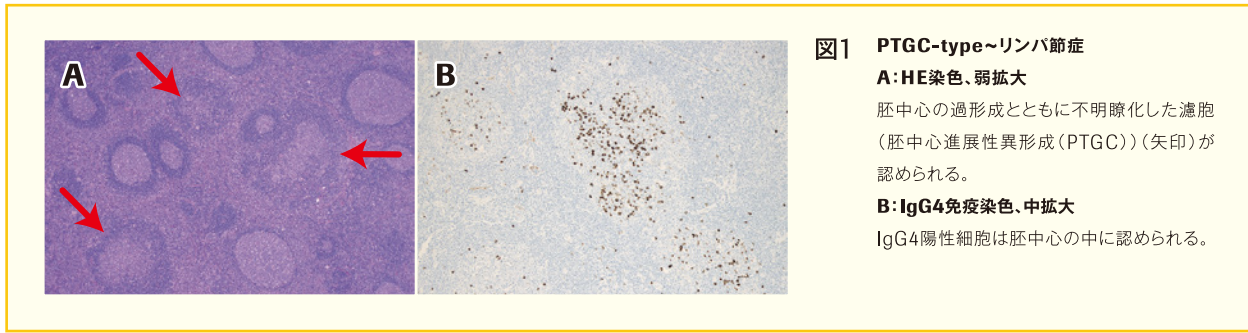


図1 PTGC-type~リンパ節症
A: HE染色、弱拡大
 胚中心の過形成とともに不明瞭化した濾胞（胚中心進展性異形成（PTGC））（矢印）が認められる。
B: IgG4免疫染色、中拡大
 IgG4陽性細胞は胚中心の中に認められる。

IgG4関連リンパ節症の鑑別診断

IgG4関連疾患と鑑別を要する最も重要な疾患は形質細胞型キャッスルマン病である。両者はまったく異なる病態の疾患であるが、形質細胞型キャッスルマン病において、しばしば病変部でIgG4陽性細胞の増加や血中IgG4値の上昇が認められる。そのため、形質細胞型キャッスルマン病をIgG4関連疾患と誤診される例を経験する¹⁾。とくに形質細胞型キャッスルマン病が侵すことの多いリンパ節、肺、皮膚などでは両者の鑑別が必要となる。

病理学的には、形質細胞型キャッスルマン病では浸潤している形質細胞のほとんどが成熟型で均一である（図2）。一方、これに対してIgG4関連疾患では幼弱から成熟した形質細胞、免疫芽球、小リンパ球が混在し多彩な像を示している（図3A-C）。また、形質細胞型キャッスルマン病のリンパ節病変では、高頻度にヘモジデリン沈着が認められることが多いが（図2）、IgG4関連疾患では稀である（図3B）。

両者の鑑別において最も重要なのは臨床検査データである（表2）。一般的にIgG4関連疾患ではCRPの上昇、IgGやIgE以外の免疫グロブリン（IgAやIgM）の上昇は通常認められない。しかしながら、形質細胞型キャッスルマン病では持続的なCRPの上昇が認められる。また、IgAやIgMの上昇を伴うことが多く、とくにIgAの上昇は高頻度に認められる¹⁾。したがって、血中IgG4値や病理学的にIgG4関連疾患の診断基準を満たしていても、CRPやIgAが高値の場合はIgG4関連疾患以外の病態である可能性が非常に高い。筆者らはIgG4関連疾患において、CRP値が2.0mg/dLを超えた例やIgAが基準値を超えた例は経験がない。なお、様々なリウマチ膠原病疾患や他の炎症性疾患においてもIgG4の上昇がみられるが、それにおいても血中CRPやIgAが重要な鑑別指標になり得る。

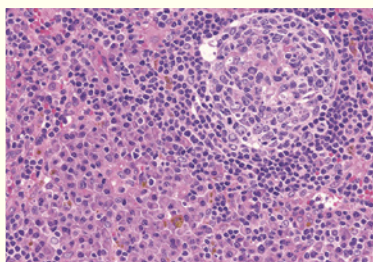


図2 形質細胞型キャッスルマン病
（HE染色、リンパ節、強拡大）
 濾胞間には成熟型の形質細胞がシート状に増生しており、多数のヘモジデリンの沈着を認める。

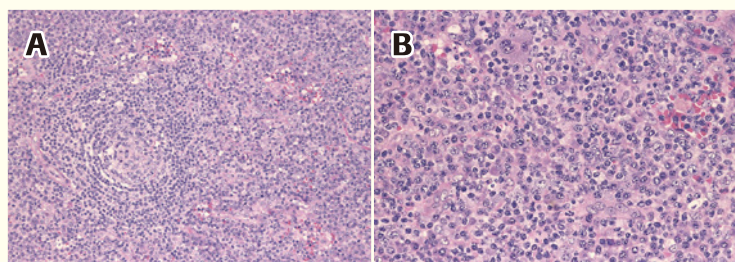


図3 IgG4関連リンパ節症
A: HE染色、中拡大
 濾胞間の拡大と形質細胞の増生が認められる。
B: HE染色、強拡大
 濾胞間には、成熟型の形質細胞の他に幼弱な形質細胞や免疫芽球、小リンパ球などが混在し、多彩な像を示している。形質細胞型キャッスルマン病で見られたようなヘモジデリンの沈着は認めない。
C: IgG4免疫染色、強拡大
 成熟型形質細胞の他に幼弱な形質細胞や大型細胞もIgG4に陽性を示す。

表2 IgG4関連リンパ節症と形質細胞型キャッスルマン病の臨床的鑑別点

	IgG4関連リンパ節症	形質細胞型キャッスルマン病
血中免疫グロブリンの上昇	IgG・IgE	IgG・IgE・IgA
血中IgG4高値	○	×
血中IL-6高値	×	○
血中CRP高値	×	○
血小板増多	×	○
貧血	×	○
低アルブミン血症	×	○
リンパ節外病変	○ (涙腺・唾液腺、脾臓など)	×
		(ある場合は肺、皮膚など)

おわりに

以上、IgG4関連リンパ節症(IgG4関連疾患のリンパ節病変)の特徴および鑑別診断について述べた。未だIgG4関連疾患の病態形成メカニズムは不明であり、このような状況下でIgG4陽性細胞の浸潤と血中IgG4値のみでIgG4関連疾患と診断することは危険である。そのためIgG4関連疾患の診断においては病理のみならず臨床像もあわせた総合的な判断が望まれる。また、IgG4関連疾患は腫瘤を形成する病変であることから、常に悪性腫瘍との鑑別も念頭に置く必要がある。

〔文献〕

- 1) Sato Y, Yoshino T. IgG4-related lymphadenopathy. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:572539.
- 2) Sato Y, Inoue D, Asano N, et al. Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph node. *Mod Pathol*. 2012; 25(7): 956-967.
- 3) Sato Y, Takeuchi M, Takata K, et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol*. 2013; 26(4): 523-532.

