

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重症度分類・治療指針に関する研究

研究分担者 中村 誠司 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 教授
研究協力者 森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 助教

研究要旨： IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は近年の関心の高まりと認知度の向上により、IgG4-RD と診断される症例数も年々増加しているが、それと同時に鑑別診断の重要性が指摘されている。特に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) では、悪性リンパ腫などの鑑別すべき疾患が誤診される報告が散見される。そこで本研究では、IgG4-DS 患者における唾液腺生検 (口唇腺生検および顎下腺部分生検) の有用性について検討を行った。その結果、腫脹部位である顎下腺生検の感度・特異度はいずれも 100%であったのに対し、口唇腺生検の感度は 60%程度と低かった。これらの結果から、IgG4-DS の診断には腫脹部位である部位からの生検が推奨される。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は近年の関心の高まりと認知度の向上により、IgG4-RD と診断される症例数も年々増加しているが、それと同時に鑑別診断の重要性が指摘されている。その背景には、血清 IgG4 値の上昇や罹患臓器での IgG4 陽性形質細胞を最重要視してしまい、その他の臨床所見や病理組織学的特徴を軽視することが考えられる。その背景には、血清 IgG4 値の上昇や罹患臓器での IgG4 陽性形質細胞を最重要視してしまい、その他の臨床所見や病理組織学的特徴を軽視することが考えられる。特に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) の診断基準では、病理検査を施行しなくても確定診断が可能であり、悪性リンパ腫やシェーグレン症候群などの鑑別すべき疾患が誤診される報告が散見される。そこで本研究では、IgG4-DS 患者における唾液腺生検 (顎下腺部分生検および口唇腺生検) の有用性について検討を行った。

B . 研究方法

高 IgG4 血症と両側顎下腺腫脹を認め、当科にて口唇腺および顎下腺部分生検を施行した患者 14 例を対象とした (最終診断 : IgG4-DS 13 例、悪性リンパ腫 1 例) 。顎下腺部分生検は、下顎下縁より 2 横指下

方の顎下部に 4 cm 程度の横切開を加え、広頸筋を切離した後、顎下腺の後下方を 1 cm 大の紡錘形に切除している。切除後は顎下腺被膜を吸収糸にて縫合し、皮膚を閉創している。これらの症例の口唇腺および顎下腺部分生検における感度・特異度について比較検討を行った。また、顎下腺部分生検の合併症および術前後の唾液量の変化について検索を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報情報は実験責任者が厳重に保管する。

C . 研究結果

感度・特異度・正診率はそれぞれ顎下腺部分生検が 100%、100%、100%で、口唇腺生検が 69.2%、100%、71.4%であった。口唇腺生検で陽性となった症例でも、採取した口唇腺すべてが陽性ではなく、69.8% (59 個中 40 個) が陽性であり、他の口唇腺では IgG4 陽性形質細胞の浸潤は、診断基準 (IgG4+ / IgG+ 比が 0.5 以上) を満たさない軽度なものか、もしくは全く認めなかった。

また、口唇腺生検で陰性となった症例の中でSSと診断されたものはなかった。顎下腺部分生検後の顔面神経麻痺や唾腫、唾液分泌量の減少は全例認めなかった。

D . 考察

これらの結果より、顎下腺部分生検は口唇腺生検と比較して、感度・正診率とも高く、術後の合併症や唾液分泌量の低下を認めなかったことから、IgG4-DSの診断に有用であり、生検の手技としても適当であることが示唆された。一方、口唇腺生検は口唇腺自体が腫脹しているかどうか臨床的に判断しにくく、口唇腺が病変(腫脹)部位とは限らないために感度が低いことから、IgG4-DSの診断には顎下腺などの明らかな腫脹部位からの組織生検が必要であると考えられる。

E . 結論

今回の研究は唾液腺病変を有したIgG4-RD患者のみでの検討だが、自己免疫性膵炎や後腹膜線維症など罹患臓器が深部である場合、病理検査が困難であり確定診断に難渋することが多い。そこで今後は侵襲が極めて低い口唇腺生検で唾液腺病変を認めないIgG4-RD患者での診断における有用性を検討するとともに、唾液を用いた経時的な評価(病態進展の評価)についても検索を行う予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, **Nakamura S**. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol 156:9-18, 2014.
2. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, **Nakamura S**, Yoshihara T, Abe K, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease.

Comparison with Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 66(10):2892-9, 2014.

3. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, **Nakamura S**. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Int J Oral Maxillofac Surg 43(10):1276-81, 2014. **IF: 1.280**
4. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohya Y, Ohta M, Imabayashi Y, **Nakamura S**. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Oral Dis 2014, in press.
5. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, **Nakamura S**. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. J Autoimmun 51:81-88, 2014

2. 学会発表

1. 第55回日本神経学会学術大会シンポジウム「IgG4関連疾患の病態形成におけるTh細胞および自然免疫細胞の関与」森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田 美穂、**中村 誠司** 福岡、2014.5.21
2. 第24回日本口腔内科学会・第27回日本口腔診断学会 合同学術大会シンポジウム「IgG4関連涙腺・唾液腺の疾患概念と免疫学的特徴」森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、**中村 誠司** 福岡、2014.9.20

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし