

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 関連ミクリッツ病診断基準の検証**

研究分担者 住田孝之 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授  
研究協力者 坪井洋人 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師  
萩原晋也 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 病院長

研究要旨：2008年に日本シェーグレン症候群学会において提唱された IgG4 関連ミクリッツ病 (IgG4-MD) 診断基準を検証することを目的とした。唾液腺 and/or 涙腺の腫大を伴い、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) または IgG4-RD の疑いで 2008 年 8 月から 2013 年 6 月までに筑波大学附属病院膠原病・リウマチ・アレルギー内科を受診した 21 例を後ろ向きに解析した。2011 年の IgG4-RD 包括臨床診断基準 (CCD 基準) (definite) を診断のゴールドスタンダードとして、IgG4-MD 診断基準の感度・特異度、および CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率を、係数を用いて検討した。IgG4-MD 診断基準の感度は 78.6%、特異度は 71.4%、係数による診断の一致率は 0.483 (中等度の一致) であった。以上より、IgG4-RD の CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率は中等度であり、23.8% (5/21 例) で診断の不一致が認められた。

**A . 研究目的**

IgG4 関連唾液腺炎・涙腺炎は、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の主要病変の 1 つである。IgG4 関連唾液腺炎・涙腺炎の診断には、2011 年に提唱された IgG4-RD 包括臨床診断基準 (CCD 基準) (表 1) と、2008 年に日本シェーグレン症候群学会において提唱された IgG4 関連ミクリッツ病 (IgG4-MD) 診断基準 (表 2) が用いられている。本研究では、IgG4-MD 診断基準の有用性を検証することを目的とした。

**B . 研究方法**

唾液腺 and/or 涙腺の腫大を伴い、IgG4-RD または IgG4-RD の疑いで 2008 年 8 月から 2013 年 6 月までに筑波大学附属病院膠原病・リウマチ・アレルギー内科を受診した 21 例を後ろ向きに解析した。2011 年の IgG4-RD 包括臨床診断基準 (CCD 基準) (表 1) (definite) を診断のゴールドスタンダ

ードとして、IgG4-MD 診断基準 (表 2) の感度・特異度、および CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率を、係数を用いて検討した。

**C . 研究結果**

対象症例 21 例の患者背景、涙腺・唾液腺腫大、血清 IgG4 値、病理組織学的所見、最終臨床診断、CCD 基準・IgG4-MD 診断基準の満足度を表 3、表 4 に示した。21 例の平均年齢は  $59.6 \pm 10.7$  歳、性別は男性 12 例/女性 9 例であった。血清 IgG4 値は、95.2% (20/21 例) で 135mg/dl 以上であった。CCD 基準の満足度は、definite が 66.7% (14/21 例)、possible が 28.6% (6/21 例)、probable が 4.8% (1/21 例) であった。一方で、IgG4-MD 診断基準の満足度は 61.9% (13/21 例) であった (表 4)。23.8% (5/21 例) は CCD 基準の definite、IgG4-MD 診断基準のいずれも満たさなかった (表 4、5)。

CCD 基準 (definite) を診断のゴールドスタンダードとした場合、IgG4-MD 診断基準の感度は 78.6% (11/14)、特異度は 71.4% (5/7) であった。また、係数による、CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の診断の一致率は 0.483 (中等度の一致) であった (表 5)。23.8% (5/21 例) で、CCD 基準 (definite) と IgG4-MD 診断基準の診断の不一致が認められた (表 5)。

#### D . 考察

CCD 基準 (definite) は満たさなかったが、IgG4-MD 診断基準を満たした症例は 9.5% (2/21 例) であった。これらの 2 症例 (症例 15、症例 16) は、いずれも 2 ペア以上の腺腫大と血清 IgG4 の上昇を認めしたが、病理組織学的には IgG4-RD の基準を満たさなかった症例 (症例 16)、もしくは組織学的検討が行われなかった症例 (症例 15) であった。

また、CCD 基準と IgG4-MD 診断基準では、採用されている IgG4 + / IgG + のカットオフが異なるが (CCD 基準は >40%、IgG4-MD 診断基準は >50%)、今回の検討では、IgG4-MD 診断基準のカットオフを >40% に変更しても、診断基準の満足度に影響した症例はなかった。

#### E . 結論

IgG4-RD の CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率は中等度であり、23.8% (5/21 例) で診断の不一致が認められた。2 ペア以上の腺腫大と血清 IgG4 の上昇を認めるが、病理組織学的には IgG4-RD の基準を満たさない症例、もしくは組織学的検討が施行できない症例では、IgG4-MD 診断基準が有用である可能性が示唆された。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, and Sumida T. FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related

disease. *Rheumatol.* (in press).

2. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J-N, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, and Nakamura S. Polarized M2 macrophage contributes to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin. Immunol.* (in press)
  3. Funakubo Y, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, and Sumida T. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod. Rheumatol.* Nov 10:1-8,2014. [Epub ahead of print]
  4. Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, and Sumida T. Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. *Mod. Rheumatol.* 25(1):105-9,2015.
  5. 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, and 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.
  6. Hagiya C, Tsuboi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Takai C, Hirota T, Asashima H, Miki H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Ogishima H, Suzuki T, Hiraoka T, Kaji Y, Matsumoto I, Osika T, and Sumida T. Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvements. *Mod. Rheumatol.* 24:471-476,2014.
2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

**表1 IgG4関連疾患包括臨床診断基準2011**

Comprehensive clinical diagnostic criteria for IgG4-RD 2011 (CCD criteria)

- (1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは局所性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。
- (2) 血液学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
- (3) 病理組織学的に以下の2つを認める。  
組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。  
IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比>40%、かつ>10/HPF。

確定診断群(definite): (1) + (2) + (3)  
準確定群(probable): (1) + (3)  
疑診群(possible): (1) + (2)

\* 但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(シェーグレン症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜リンパ腫、Wegener肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss症候群など)と鑑別することが重要である。

\* CCD criteriaを満たさない場合には、IgG4関連疾患の臓器特異的診断基準(IgG4関連ミクリッツ病診断基準、自己免疫性膵炎診断基準、IgG4関連腎疾患診断基準、IgG4関連硬化性胆管炎診断基準)で診断される。

(Mod Rheumatol 22: 21-30, 2012)

**表2 IgG4関連ミクリッツ病診断基準2008**

- (1) 涙腺・耳下腺・顎下腺の特長性(3ヵ月以上)、対称性に2ペア以上の腫瘍を認める。
- (2) 血液学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
- (3) 涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(増大で5視野でIgG4+/IgG+>50%)を認める。

(1)と、(2)または(3)を満たすものをIgG4関連ミクリッツ病とする。

全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器の病変を伴うことも多い。

鑑別疾患: サルコイドーシス、Castleman病、Wegener肉芽腫、悪性リンパ腫、癌、その他既知の疾患

(日本シェーグレン症候群学会、2008年9月)

**表3 患者背景、涙腺・唾液腺腫大、血清IgG4**

症例	年齢(歳)	性別	涙腺腫大		耳下腺腫大		顎下腺腫大		血清IgG4 (mg/dl)
			右	左	右	左	右	左	
1	56	F							773
2	47	M							478
3	59	M							1590
4	55	M							1090
5	80	F							1710
6	77	F							1990
7	64	M							951
8	74	M							1500
9	52	M							1060
10	61	M							3710
11	52	F							1030
12	69	M							1500
13	47	F							304
14	62	M							4570
15	66	F							1450
16	77	F							586
17	47	M							342
18	36	M							530
19	66	M							323
20	68	F							29
21	57	F							335
平均±SD 頻度	59.6±10.7	M12/F9	81.0% (17/21)	81.0% (17/21)	52.4% (11/21)	57.1% (12/21)	66.7% (14/21)	66.7% (14/21)	1231±1117.9

**表4 病理組織学的所見、最終臨床診断、診断基準の満足度**

症例	病理組織学的所見		最終臨床診断	CCD基準の満足度 (. . . definite)	IgG4-MD基準の満足度 (満足した項目)
	ratio of IgG4+ / IgG+ cells (%)	IgG4+ plasma cells / HPF			
1	80	>10	IgG4-RD		(. . .)
2	60	>10	IgG4-RD		(. . .)
3	95	>10	IgG4-RD		(. . .)
4	80	>10	IgG4-RD		(. . .)
5	95	>10	IgG4-RD		(. . .)
6	80	>10	IgG4-RD		(. . .)
7	80	>10	IgG4-RD		(. . .)
8	80-90	>10	IgG4-RD		x(. . .)
9	>40	30	IgG4-RD		(. . .)
10	>50	>10	IgG4-RD		(. . .)
11	>50	>10	IgG4-RD		(. . .)
12	>50	>10	IgG4-RD		(. . .)
13	62	110	IgG4-RD		x(. . .)
14	80	>700	IgG4-RD		x(. . .)
15	未検	未検	MD	x (possible)	(. . .)
16	<40	<10	IgG4-RD、自己免疫性膵炎	x (possible)	(. . .)
17	未検	未検	IgG4-RD susp.	x (possible)	x (. . .)
18	30	未測定	IgG4-RD susp.	x (possible)	x (. . .)
19	未検	未検	IgG4-RD susp.	x (possible)	x (. . .)
20	<40	未測定	膵臓内炎症	x (possible)	x (. . .)
21	<40	<10	IgG4-RD susp.	x (possible)	x (. . .)
頻度				66.7%(14/21)	61.9%(13/21)

**表5 CCD基準とIgG4-MD診断基準の満足度の比較**

		IgG4-MD診断基準		合計
		+	-	
CCD基準 (definite)	+	11	3	14
	-	2	5	7
合計		13	8	21

CCD基準をゴールドスタンダードとした場合  
IgG4-MD診断基準の感度: 11/14X100 = 78.6%  
IgG4-MD診断基準の特異度: 5/7X100 = 71.4%

CCD基準とIgG4-MD診断基準の一致率  
κ係数 = 0.483 (中等度の一致)