

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（2008）の検証**

研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学内科学第一講座 准教授

研究要旨：IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断においては、本邦では 2008 年に日本シェーグレン症候群研究会で作成された「IgG4 関連ミクリッツ病」診断基準と、2011 年に厚生労働省研究班で作成された「IgG4 関連疾患」包括診断基準の両方が使用可能である。「IgG4 関連ミクリッツ病」の診断基準は必ずしも病理組織学的所見を必要条件としていないが、悪性腫瘍などの腫瘤形成性病変との厳密な鑑別を要する IgG4 関連疾患において、組織診断を施行せずに診断を行うことに関する不安点も指摘されている。そこで 2 年以上の長期観察例 64 例を対象に、後ろ向きに両基準の整合性を検討したところ、組織診断なしに「IgG4 関連ミクリッツ病」診断基準に基づいて診断された症例においても診断の変更を要する例はなく、「IgG4 関連ミクリッツ病」診断基準の妥当性、有用性が示唆された。

A．研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（いわゆる“ミクリッツ病”）の診断において、本邦では 2008 年に日本シェーグレン症候群研究会で作成された IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（MDDC）<sup>1)</sup>、および 2011 年に厚生労働省研究班で作成された IgG4 関連疾患包括診断基準（CDC）<sup>2)</sup>が使用されている。この 2 つの診断基準の一番の差異は MDDC では組織学的所見を必須条件としていないが、CDC では組織学的所見を充足しないと確定診断にならないことである。しかも組織学的評価の基準も両基準は同一ではない。そこで私たちは、両診断基準の問題点を明らかにするために、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における両診断基準の整合性を評価した。

B．研究方法

2012 年 3 月までに MDDC で診断され、2 年以上フォローした IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の患者を対象とし、CDC の各診断項目について実施率と陽性率を検討した。またこれらの症例が CDC の確定診断群、準確定診断群、疑診群のいずれに該当するか検討した。

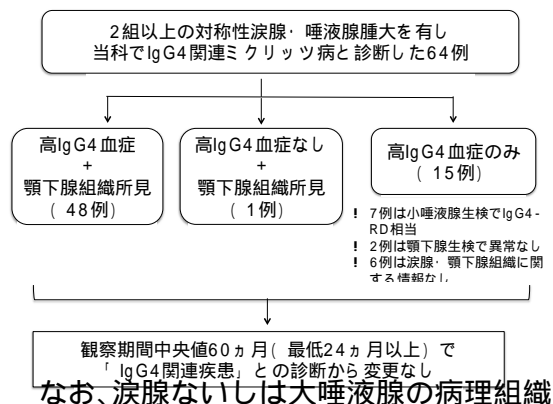
（倫理面への配慮）

本研究は、札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て、実施した。

C．研究結果

MDDC を充足し、対象となった患者は 64 例（男性 29 例）で、診断時年齢中央値は 63 歳であった。観察期間の中央値は 60 か月、血清 IgG4 値の中央値は 576 mg/dL、腺外病変合併は 44 例であった。画像検査は全例で施行されており、陽性率（涙腺、唾液腺腫大）は 100%であった。血液検査

もすべての症例で実施されており、高IgG4血症を呈したのは98.4%であった。組織学的検査は79.7%で実施されており、陽性率は96.1%であった。MDDCの組織学的基準を充足した標本はすべて、IgG4/IgG陽性細胞比が50%以上であったため、MDDCおよびCDCのいずれの診断基準も満たした。MDDCで診断した64例をCDCに照らし合わせたところ、CDCで確定診断となったのは48例(75.0%)、準確定診断は1例、疑診例は15例(23.4%)であった(図)。



なお、涙腺ないしは大唾液腺の病理組織学的基準を充足しないか、口唇腺生検所見を代用し、対称性で2組以上、3ヵ月以上の腫脹を呈することからMDDCで確定診断された13例(CDCで疑診群相当)は、その後の2年以上のフォローで診断に変更は生じることにはなかった。

#### D. 考察

IgG4関連疾患は高IgG4血症と、罹患臓器のIgG4陽性細胞の浸潤と線維化を特徴とする全身性疾患である<sup>3)</sup>。涙腺・唾液腺と腭を代表とする全身諸臓器の腫瘤性・結節性・肥厚性病変を呈するため、同様の病変をきたしうる腫瘍性病変、特に悪性腫瘍との鑑別を慎重に行う必要がある。このため、CDCにおいては組織診断を重視して

おり、組織診断できないものは全て疑診群となる。ただし、侵襲的な組織学的検査が困難である腭臓においては、「自己免疫性腭炎」に特化した診断基準<sup>4)</sup>を用いての確定診断が可能となっている。同様に、IgG4関連涙腺・唾液腺炎においても、MDDCを用いると、病理組織診断を欠いても、IgG4関連涙腺・唾液腺炎の確定診断が可能となっている。これは涙腺・大唾液腺の何らかの腫脹を呈する原因は感染症、自己免疫性疾患、腫瘍性疾患など多様であるが、長期的に対称性・同時に腫大する病態はIgG4関連涙腺・唾液腺炎を除くと非常に限られており、経験上、および文献的に悪性疾患の報告はほとんどないことに基づいて、2008年に日本シェーグレン症候群研究会でMDDCとして作成された。しかしながら、これまで検証が行われてこなかったことから、今回、2年以上の長期観察例における診断の再評価を行ったが、悪性腫瘍などへの診断変更を要する例はなかった。もちろんIgG4関連疾患の診断においては可及的、病理組織診断を行うことが望ましいが、涙腺・唾液腺炎の場合、2組以上の対称性・慢性の腫脹が認められれば、血液検査や画像検査などでの評価とあわせて、病理組織検査がなくてもIgG4関連涙腺・唾液腺炎の診断は可能と考えられた。なお、生検組織におけるIgG4/IgG陽性細胞率はそれぞれ、MDDCにおいて50%、CDCにおいて40%とされているが、大唾液腺生検組織ではIgG4陽性細胞が稠密に観察されることが多く、どちらの基準を用いても診断に相違が生じることにはなかった。

以上から、各症例についての慎重なフォローアップと、症例数を増やしての検証を

継続して行い、MDDC の妥当性を今後も確認する必要があると考えられたが、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断のために、MDDC は有用な基準であると考えられた。

(文献)

1. Umehara H, et al. Mod Rheumatol. 22: 21-30, 2012.
2. 高橋裕樹ら . シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 診断と治療社 ,東京 , pp172-184 , 2009.
3. Yamamoto M, Takahashi H, et al. Nat Rev Rheumatol. 10: 148-159, 2014.
4. Okazaki K, et al. J Gastroenterol. 49: 567-588, 2014.

E . 結論

病理組織診断を欠く場合、CDC では疑診群に留まるが、MDDC を充足していれば、IgG4 関連涙腺・唾液腺の診断は可能であると考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

清水悠以 , 田邊谷徹也 , 矢島秀教 , 鈴木知佐子 , 山本元久 , 苗代康可 , 高橋裕樹 , 篠村恭久 . IgG4 関連ミクリツ病診断基準 (2008) の検証 . 日本リウマチ学会総会・学術集会 2014.4.24-26 , 東京

H . 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