

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
平成 28 年度 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
(鑑別疾患との臨床病理学相違について)**

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 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) は、涙腺・唾液腺の両側性・持続性の腫脹が臨床的特徴だが、節外性の悪性リンパ腫 (ML) も同様の特徴を有することが多い。さらにその中には、高 IgG4 血症や病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める症例も散見される。そこで本研究では、当科で経験した高 IgG4 血症もしくは病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた ML と IgG4-DS との臨床像を比較し、その臨床病理学的相違点について検討を行った。

A . 研究目的

生検における IgG4-DS の診断能を検証するため、鑑別困難な ML (高 IgG4 血症もしくは病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を呈する) と IgG4-DS との臨床像を比較し、その臨床病理学的相違点について検討を行った。

B . 研究方法

高 IgG4 血症や臨床所見により IgG4-RD を疑い、当科にて口唇腺生検を施行した 69 例 (最終診断：IgG4-RD 45 例、シェーグレン症候群 (SS) 13 例、SS 疑い 5 例、悪性リンパ腫 3 例、SLE 1 例、ワルチン腫瘍 1 例) を対象とした。
(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

生検組織における IgG4 陽性細胞数が 10 (/HPF) を基準とすると、IgG4-RD 群では基準を満たす症例が非 IgG4-RD 群と比較

して有意に多かった。一方で、SS および閉塞性唾液腺炎群では全ての症例において基準を満たさなかった。しかし、大唾液腺に病変を伴う節外性の ML 2 例 (66.7%) は、基準を満たした。

しかし、IgG4 陽性率が 40% を基準とすると、IgG4-RD 群では基準を満たす症例が非 IgG4-RD 群と比較して有意に多かった。一方で、非 IgG4-RD 群では全ての症例において基準を満たさなかった。

生検組織における IgG4 陽性率および陽性細胞数をあわせて、確定診断と比較を行うと、IgG4-RD 群の症例のみが、組織における IgG4 陽性率が 40% 以上かつ IgG4 陽性細胞数が 10 (/HPF) 以上の基準を満たした。血清 IgG4 値は ML 2 例 (66.7%) で基準値である 135mg/dl を超えていた。

D . 考察

以上より、血清 IgG4 値または組織の IgG4 陽性細胞数のみで診断すると、ML 2 例 (66.7%) は IgG4-RD と鑑別が困難であった。このことから、IgG4 陽性率および陽性細胞数の 2 つの基準を用いることで非 IgG4-RD 症例を除外できる可能性が示された。

E . 結論

IgG4-RD と ML の鑑別には組織生検が必

須であり、生検困難な場合は、慎重に臨床所見を検討し、安易なステロイドによる治療効果の判定は避けるべきである。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, **Nakamura S**. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. *Sci Rep* 7:42413, 2017
2. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, Drijvers J, **Nakamura S**, Stone JH, Pillai SS. Lesional CD4+ IFN- + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis* 76(2):377-385, 2017.
3. Moriyama M, **Nakamura S**. Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016 in press
4. Ohta M, Moriyama M, Maehara T, Gion Y, Furukawa S, Tanaka A, Hayashida JN, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Kawano S, Sato Y, Kiyoshima T, Sumida T, **Nakamura S**. DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related disease indicates a role for MARCO and other innate immune related proteins. *Medicine* 95(7):e2853, 2016.
5. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, Mikami Y, Tanaka A, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Kawano S, Ohyama Y, Kiyoshima T, **Nakamura S**. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease.

Mod Rheumatol 3:1-5, 2016.

2. 学会発表

1. **Nakamura S**, Moriyama M, Ishiguro N, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Ohta M, Yamauchi M, Sakamoto M, Hayashida JN. Symposium 「Possible involvement of innate immunity in the Pathogenesis of IgG4-RD」 International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis Hawaii, 2017.2.15-18.
2. Moriyama M, Tanaka A, Ohta M, Furukawa S, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, **Nakamura S**. Oral Abstracts Session II 「 Diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease」 The Annual Meeting of American Academy of Oral Medicine (AAOM) Atlanta, 2016.4.5-9
3. 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田 美穂、石黒 乃理子、**中村 誠司** 特別企画「IgG4 関連疾患の世界トップレベル IgG4 関連疾患の病因 - 免疫学的アプローチ -」第31回日本臨床リウマチ学会 東京 2016.10.30.

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
特記事項なし