

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 26-28 年度 総合研究報告書（分担研究）

**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  
（口唇腺生検および顎下腺部分生検の有用性について）**

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 関連疾患（IgG4-RD）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 関連涙腺・唾液腺炎（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。また、口唇腺生検も血清 IgG4 値や罹患臓器数などの他の臨床所見を組み合わせることで、有用であることが示唆された。

**A．研究目的**

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）の確定診断には、病変局所の組織生検が重要であるが、臍臓や腎臓などの深部組織では施行が困難であり、確定診断に苦慮することも少なくない。本研究では、採取がより容易で侵襲が少ない口唇腺生検および顎下腺部分生検を施行し、その診断能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**

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 55.6%、100%、71.0%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。

さらに、大唾液腺病変の有無で比較すると、唾液腺病変を認めない（組織生検が困難な）症例では、口唇腺生検の感度が有意に低かったが、口唇腺生検で陽性となった症例は陰性となった症例に比べ、血清 IgG4 値や罹患臓器数が有意に高かった。

**D．考察**

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-RD 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-RD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と考えられる。

口唇腺生検は前述のように、診断基準を満たす症例が少なく、口唇腺生検による診断は困難であると考えられるが、その一方で、特異度は高く、他の疾患群と比較してIgG4陽性形質細胞数とIgG4/IgG比はともに有意に高値であったことから、罹患臓器の生検が困難な症例でも他の臨床所見(血清IgG4値や罹患臓器数など)を組み合わせることにより、診断率を上げることが可能であった。

#### E . 結論

顎下腺部分生検はIgG4-DSの診断に極めて有用である。また、口唇腺生検も罹患臓器の生検が困難な症例では血清IgG4値や罹患臓器数などの臨床所見を組み合わせることにより、診断の一助になる可能性が示唆された。

#### F . 健康危険情報 なし

#### G . 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- $\gamma$  + 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, Ohya Y, Kiyoshima T, **Nakamura S**. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 3:1-5, 2016.
6. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohya Y, Furukawa S, **Nakamura S**, Yoshiura K. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. *Arthritis Res Ther* 17:223, 2015.
7. Hayashi Y, Moriyama M, M Takashi, Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, **Nakamura S**. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *World J Surg Oncol* 13:225, 2015.

8. Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S. A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *World J Surg Oncol* 13:67, 2015.
  9. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohyama Y, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Oral Dis* 21:257-262, 2015.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 森山 雅文「分子リウマチ治療 第9巻第1号 2016」住田 孝之 編：特集 IgG4 関連疾患の病因・病態を考える IgG4 関連涙腺・唾液腺炎から 1-4 頁、先端医学社、2016
  15. 森山 雅文、中村 誠司 「IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ」中村 誠司、住田 孝之 編：Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4 関連疾患 (1) 144-149 頁、前田書店、2015
  16. 森山 雅文、中村 誠司 「臨床医必読 最新 IgG4 関連疾患」岡崎 和一、川 茂幸 編：3. 唾液腺病変 52-54 頁、診断と治療社、2015
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.
4. 森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、  
三上 友理恵、山内 昌樹、石黒 乃理  
子、川野 真太郎、大山 順子、清島 保  
、**中村 誠司** 一般口演「IgG4 関連  
疾患の診断における口唇腺生検の有  
用性」第 60 回 日本口腔外科学会学  
術集会・総会 名古屋、2015.10.17
  5. **中村 誠司** シンポジウム「IgG4 関連  
疾患の病態形成に関わる T 細胞サブ  
セットとその活性化機構」第 24 回 日  
本シェーグレン症候群学会 東京  
2015.9.18
  6. 森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、  
三上 友理恵、田中 昭彦、前原 隆、  
山内 昌樹、石黒 乃理子、林田 淳之  
將、川野 真太郎、大山 順子、清島 保  
、**中村 誠司** 一般口演「IgG4 関連  
疾患の診断における口唇腺生検の有  
用性」第 24 回 日本シェーグレン症  
候群学会東京、2015.9.19
  7. 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古  
川 祥子、太田美穂、**中村 誠司** シ  
ンポジウム「IgG4 関連疾患の唾液腺  
病変 ～病態形成に関わる Th 細胞の  
活性化機構～」第 25 回 日本口腔内  
科学会・第 28 回 日本口腔診断学会  
合同学術大会 大阪、2015.9.18
  8. 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古  
川 祥子、太田 美穂、**中村 誠司** 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」第 55 回 日本神経学会  
学術大会 福岡、2014.5.21
  9. 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古  
川 祥子、**中村 誠司** 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」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 福岡、2014.9.20

なし  
3.その他  
特記事項なし

#### 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