

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
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の検証と診断に繋がる microRNA の探索

研究分担者 氏名 高橋 裕樹 所属施設 札幌医科大学 役職 准教授
研究協力者 氏名 山本 元久 所属施設 札幌医科大学 役職 講師

研究要旨：IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に際しては現在、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（日本シェーグレン症候群研究会、2008）と、IgG4 関連疾患包括診断基準（厚労科研究班 2011）が利用可能である。そこで、当院での IgG4 関連疾患レジスターを利用し、診断基準の妥当性を検証したところ、病理組織診断を必須としない IgG4 関連ミクリッツ病診断基準においても、2 年間以上の観察期間では、偽陽性例が認められず、ミクリッツ病でみられる特徴的な臨床像から適切な診断が可能であることを確認した。

A．研究目的

IgG4 関連疾患の疾患概念が確立し、10 年が経過しようとしている。一般の臨床医にも認知されるようになり、日常診療においても遭遇する機会が増えつつある。特に涙腺・唾液腺腫脹を呈する IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（いわゆるミクリッツ病）は耳鼻咽喉科医・眼科医のみならず、内科医が経験することが多く、IgG4 関連疾患診断の入り口となることが多い。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に際しては、従来、日本シェーグレン症候群研究会が策定した IgG4 関連ミクリッツ病（2008）に準拠することが多かったが、2011 年に厚労科研究班が IgG4 関連疾患包括診断基準（2011、以下包括診断基準）を作成したため、前者（以下、ミクリッツ病診断基準）の存在意義について再検討を要する時期を迎えている。そこで、札幌医科大学が構築した IgG4 関連疾患患者登録システム（SMART レジストリー）を用い、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像・長期予後を参考に、ミクリッツ病診断基準、および包括診断基準の有用性の検証を行った。また、さらに血清 IgG4 以外の新しい診断マーカーを探索するために、患者血清中から網羅的に microRNA を解析し、疾患特異的な microRNA の抽出を試みた。

B．研究方法

札幌医科大学を中心に構築した患者登録システム（以下、SMART レジストリー）を用い、192 名の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像を解析した。

次に 2012 年 3 月までにミクリッツ病診断基準で診断され、2 年以上フォローし得た IgG4 関連涙腺・唾液腺症例を対象に、包括診断基準に照らし合わせ、各項目の実施率、陽性率を検討した。

最後に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 9 例の血清を対象に、3D-Gene miRNA Oligo chips® (Toray Industries, Tokyo, Japan) を使用し、健常人と比較し、有意に高発現している microRNA を抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日）を遵守し、適切に実施された。また本研究は既に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いる。

C．研究結果

SMART レジストリーから、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の性差はほぼ同等で、好発年齢は 60 歳以上であった。涙腺・唾液腺炎からみて他臓器病変を合併している割合は約 6 割であった。自己免疫性膵炎、IgG4 関連腎臓病、後腹膜線維症が主な臓器病変

であった。

次に両診断基準の実施率・陽性率を検討した。包括診断基準が作成される以前は、ミクリッツ病診断基準により診断が行われており、組織診断が口唇腺診断である場合、あるいは患者の同意が得られず組織診断が未施行の例があり、このためミクリッツ病診断基準で診断した64例を包括診断基準に照らし合わせたところ、包括診断基準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。ただし、準確定・疑診となった症例を2年以上、経過観察しているが、臨床経過を踏まえて、IgG4関連疾患以外への診断の変更を要した症例は認められなかった。

疾患特異的なmicroRNAの抽出に関して、健常人と比較した場合、IgG4関連涙腺・唾液腺炎は、17個のmicroRNAが抽出された。ステロイド治療後に有意に発現が低下したmicroRNAは、miR-6501-3p、miR-6750-5p、miR-320cの3つであった。

D. 考察

当科で診療中に典型的なIgG4関連疾患例を対象にミクリッツ病診断基準とIgG4関連疾患包括診断基準を検討した。ミクリッツ病診断基準の特徴は、涙腺・耳下腺・顎下腺のうち、最低2カ所が対称性に3カ月以上、腫脹していれば、病理組織検査が未施行であっても、診断可能としている点である。言い換えると、ミクリッツ病診断基準は特徴的な臨床像と血清IgG4高値、さらに付随する病理組織検査以外の臨床情報から他疾患を除外することで、IgG4関連疾患のみを抽出できているかどうかの検証が必要であった。今回の検討では、ミクリッツ病診断基準で確定診断されたものの、包括診断基準では準確定・疑診に留まった症例の経過をフォローしても、診断名の変更を要する症例は認められなかった。今後、さらに症例数を増加し、観察期間を延長すること、また診断確定時にミクリッツ病らしくないとして除外した臨床判断の根拠を明らかにする必要があるが、いわゆる“ミクリッツ病”に関しては、その特徴的な臨床像から、適切な診断が可能

であると考えられた。

また、IgG4関連疾患はその名称が示すとおり、IgG4(高IgG4血症、IgG4陽性細胞の浸潤)により規定される疾患概念である。一方、IgG4の病因性が確定していないこと、IgG4陰性でありながら、典型的なIgG4関連疾患類似症例が散見されることから、IgG4関連疾患に特異的なマーカーの候補として、血清中のmicroRNAの検討を行い、関連性が示唆されるmicroRNAが3つ抽出された。今後、検索症例数を増やし、診断的意義はもちろん、活動性との関連性を含め検証する必要がある。

E. 結論

IgG4関連涙腺・唾液腺炎の臨床像を明らかにした。性差はほぼ同等で、60歳以上に好発し、臓器病変合併率は約6割であった。この典型例を対象にし、ミクリッツ病診断基準と包括診断基準の有用性を検討したが、両診断基準に差がないことが明らかにされた。またIgG4関連涙腺・唾液腺炎と関連する可能性があるmicroRNAが抽出された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx*.44 (1): 7-17, 2017.

Yamamoto M, Takahashi H. IgG4-related disease in organs other than the hepato-biliary-pancreatic system. *Semin Liver Dis*.36 (3): 274-282, 2016.

Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Nishi S, Taniguchi Y, Ubara Y, Matsui S, Yasuno T, Nakashima H, Takahashi H,

Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, Kawano M. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.*18 (1): 273, 2016.

Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Yajima H, Awakawa T, Himi T, Nakase H. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over eight months. *Ann Rheum Dis.*75 (8): 1576-1578, 2016.

Takano K, Nomura K, Abe A, Kamekura R, Yamamoto M, Ichmiya S, Takahashi H, Himi T. Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease. *Acta Otolaryngol.*136 (7): 717-721, 2016.

Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y. Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive biomarker for drug-free remission. *Mod Rheumatol.*26 (3): 391-397, 2016.

Yamamoto M, Takahashi H, Shimizu Y, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y. Seasonal allergies and serial changes of serum levels of

IgG4 in cases treated with maintenance therapy for IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.*26 (19): 161-162, 2016.

Yajima H, Yamamoto M, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y, Takahashi H. Loss of interleukin-21 leads to atrophic germinal centers in multicentric Castleman ' s disease. *Ann Hematol.*95 (1): 35-40, 2016.

Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Murakami R, Honda S, Abe T, Himi T, Mukai M, Takahashi H. Validation of the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease in a SMART registry. *Mod Rheumatol.*26 (2): 310-312, 2016.

Ohyama K, Baba M, Tamai M, Yamamoto M, Ichinose K, Kishikawa N, Takahashi H, Kawakami A, Kuroda N. Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes isolated from patients with IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis. *Mod Rheumatol.*26 (2): 248-250, 2016.

Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Are Sjögren' s syndrome and IgG4-related disease able to coexist? *Mod Rheumatol.*25 (6): 970-971, 2015.

Yamamoto M, Nojima M, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. *Rheumatology (Oxford)*.54 (1): 45-49, 2015.

Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Shimizu Y, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K-I, Yamashita K, Hashimoto M, Keira Y, Honda S, Abe T, Suzuki Y, Mukai M, Himi T, Hasegawa T, Imai K, Shinomura Y. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. *Mod Rheumatol*.25 (2): 199-204, 2015.

Yamamoto M, Shimizu Y, Takahashi H, Yajima H, Yokoyama Y, Ishigami K, Tabeya T, Suzuki C, Matsui M, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y. CCAAT/enhance binding protein (C/EBP)+ M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related disease? *Mod Rheumatol*.25 (3): 484-486, 2015.

Kawakami Y, Yamamoto M, Tabeya T, Yajima H, Shimizu Y, Ishigami K, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H, Shinomura Y. IgG4-related orbital tumor with eye

enucleation - infra-orbital nerve enlargement (IONE). *Rheumatology (Oxford)*.53 (4): 510, 2014.

Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kamishima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakamura Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther*.16 (4): R156, 2014.

Takano K, Yajima R, Seki N, Abe A, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. A study of infraorbital nerve swelling associated with immunoglobulin G4 Mikulicz ' s disease. *Mod Rheumatol*.24 (5): 798-801, 2014.

Abe A, Takano K, Seki N, Jitsukawa S, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. The clinical characteristics of patients with Igg4-related disease with infiltration of labial salivary gland by IgG4-positive cells. *Mod Rheumatol*.24 (6): 949-952, 2014.

Tabeya T, Yamamoto M, Naishiro Y, Ishigami K, Shimizu Y, Yajima H, Suzuki C, Seki N, Takano K, Himi T, Imai K, Takahashi H, Shinomura

Y. The role of cytotoxic T cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, the so-called Mikulicz's disease. Mod Rheumatol.24 (6): 953-960, 2014.

Takano K, Keira Y, Seki N, Abe A, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Evaluation of submandibular versus labial salivary gland fibrosis in IgG4-related disease. Mod Rheumatol.24 (6): 1023-1025, 2014.

2. 学会発表

Yamamoto M, Takahashi H. Clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and siaadenitis: results from the SMART registry. 3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis. Maui, Hawaii, U.S.A.2017.2.18.

Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Nomura H, Takahashi H, Kawano M, Kawa S. Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 334 cases. 3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis.Maui,Hawaii,U.S.A. 2017.2.18.

Yamamoto M, Yajima H, Shimizu Y, Suzuki C, Naishiro Y, Okazaki S, Nagoya S, Takahashi H, Shinomura Y.

Occurrence of glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral heads in IgG4-related disease and the roles of interferon to the pathogenesis.13th International Symposium on Sjögren's syndrome. Bergen, Norway, 2015.5.22.

Takahashi H. IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. 第25回日本シェーグレン症候群学会総会, 東京, 2016.9.9.

山本元久, 櫻井のどか, 鈴木知佐子, 高橋裕樹. IgG4 関連疾患の病態における IL-32 の意義. 第44回日本臨床免疫学会総会. 東京, 2016.9.8.

山本元久, 櫻井のどか, 鈴木知佐子, 高橋裕樹. 特異的 IgE 抗体の有無からみた IgG4 関連疾患の臨床的特徴と病態. 第20回北海道アレルギー研究会. 札幌, 2016.6.25.

Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H. Analysis of clinical features and pathogenesis of IgG4-related disease from the perspective of presence or absence of specific IgE antibodies. 第65回日本アレルギー学会学術集会. 東京, 2016.6.17.

山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 櫻井のどか, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹. IgG4 関連疾患におけるステロイド

フリー寛解例の臨床的特徴とその治療前予測因子の解析. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 2016.4.20.

山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 桜井のどか, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹. IgG4 関連疾患における寛解休薬例の臨床的特徴と、その治療前予測因子の解析. 第9回 IgG4 研究会. 岡山, 2016.3.19.

Takahashi H. IgG4-related disease: historical background, clinical features and treatment. Annual Meeting for Taiwan Rheumatology Association 2015. Kaohsiung, Taiwan, 2015 Nov 27-29.

山本元久, 矢島秀教, 清水悠以, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹. IgG4 関連疾患症例血清中のマイクロ RNA の網羅的解析. 第43回日本臨床免疫学会総会. 神戸, 2015.10.22.

Takahashi H, Yamamoto M. IgG4-related disease Where do we stand today? 17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress 2015. Chennai, India, 2015 Sep 6-9.

山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹, 篠村恭久. IgG4 関連疾患の前向き観察研究「SMART」レジストリー2014を

用いた臨床的解析. 第65回日本体質医学会総会. 2015.7.4.

Yamamoto M, Takahashi H. Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so called Mikulicz's disease. Super-global symposium on Sjögren's syndrome and autoimmunity. 札幌, 2015.2.4.

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