厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（平成 29 年度）

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺および顎下腺部分生検の有用性

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：本研究では、顎下腺部分生検および口唇腺生検も同時に施行し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の診断における生検の有用性について検討を行った。その結果、顎下腺部分生検は口唇腺生検と比較して感度・特異度が高かった。以上より、顎下腺部分生検は IgG4-DS 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。

共同研究者
前原 隆　（九州大学大学院歯学研究院）
田中 昭彦　（九州大学大学院歯学研究院）
石黒 乃理子（九州大学大学院歯学研究院）
坂本 瑞樹　（九州大学大学院歯学研究院）

A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の確定診断には悪性腫瘍や類似疾患を除外するために、病変局所からの組織生検が推奨されている。腫脹部位が顎下腺である場合、顎下腺摘出が一般的だが、当科では術後の合併症や唾液分泌機能を考慮して、局所麻酔下にて顎下腺部分生検（open biopsy）を施行している。そこで本研究では、顎下腺部分生検に加え、さらに口唇腺生検も同時に施行し、IgG4-DS の診断における口唇腺および顎下腺部分生検の有用性について検討を行った。

B. 研究方法

高 IgG4 血症と両側顎下腺腫脹を認め、当科にて口唇腺および顎下腺部分生検を施行した患者 23 例を対象とした（最終診断：IgG4-DS 21 例、悪性リンパ腫 2 例）。これらの症例の口唇腺および顎下腺部分生検における感度・特異度および病理所見について検討を行った。また、顎下腺部分生検の合併症および術前後の唾液量の変化について検索を行った。最後に、口唇腺生検の結果（陽性・陰性）で２群に分けて、臨床所見について比較検討を行った。

（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 71.4%、100%、73.3%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、69.4%（118 個中 82 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 が 10/HPF 以上かつ IgG4+/IgG+比が 0.4 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、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、口唇腺生検で陽性であった症例と陰性で症例の 2 群に分けて比較すると、陽性の症例が平均血清 IgG4 値、平均罹患臓器数が有意に多かった。

D. 考察

これらの結果より、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-DS 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-DS の診断には慎重を要するが、臨床所見（罹患臓器数や血清 IgG4 値）を加味すれば有用であると考えられる。

E. 結論

IgG4-DS の診断基準の改訂に向けて、今後は多施設でも検討を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 .論文発表

① Moriyama M and Nakamura S. Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease. Curr Top Microbiol Immunol 401:75-83, 2017

② 森山 雅文、中村 誠司　IgG4 関連疾患の病態形成における自然免疫活性化機構. 臨床免疫・アレルギー科 第 67 巻 第 4 号 337-342 頁、科学評論社、2017

2 .学会発表

① 石黒乃理子、森山雅文、古庄克宏、祇園由佳、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、坂本瑞樹、鎮守晃、望月敬太、林田淳之將、佐藤康晴、三宅健介、中村誠司. IgG4 関連疾患の病態形成における TLR7 陽性 M2 マクロファージの関与. 第 26 回 日本シェーグレン症候群学会、東京、2017.9.8.

② 石黒乃理子、森山雅文、古庄克宏、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、山内昌樹、坂本瑞樹、小野由湖、鎮守晃、望月敬太、林田淳之將、中村誠司. IgG4 関連疾患の病態形成における Toll 様受容体（TLR）の関与 ～TLR7 を介した Th2 活性化機構～. 第 71 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会、愛媛、2017.4.27

③ Noriko Ishiguro, Masafumi Moriyama, Sachiko Furukawa, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Mizuki Sakamoto, Jun-Nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura. Possible involvement of toll-like receptors in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. The 2017 American Academy of Oral Medicine (AAOM) Annual Meeting. Orlando, Florida. 2017.4.6.

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