

IgG4 関連疾患涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）分科会報告

分科会長 氏名 高橋 裕樹
所属先 札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学 役職 教授

研究要旨： IgG4 関連疾患の臓器毎診断基準の 1 つである IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）の改訂のため、課題として、1）IgG4 関連疾患の包括診断基準との整合性、2）より侵襲性の少ない生検手技の採用（口唇腺生検含む）、3）新たな診断手法（エコー、FDG/PET など）の採用、について検討した。重症度分類については、ステロイド治療の有無を含むスコアリング方式を提案した。治療指針に関しては、後方視的ではあるが、本研究班参加施設における IgG4 関連疾患のステロイド治療アンケート成績を参考に、より再燃の低いステロイドの使用方法について提案した。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は涙腺・唾液腺を中心に、複数の臓器に腫瘍形成性病変を呈する慢性疾患である。特に涙腺・唾液腺の解剖学的特性から、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）は IgG4-RD の診断契機となることが多く、医療者のミクリッツ病に関する適切な認知度の向上は IgG4-RD 全体の疾患認識・病態理解の向上につながり、さらに患者への有用な診療提供に結びつくことが期待される。従って、IgG4-RD の包括診断基準（CDC）に加え、第二段階として使用される IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）の診断基準の改定、および同病態に対する治療指針の確立は IgG4-RD 診療の入り口として重要な位置付けを有すると考えられる。そこで、既存の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）診断基準の改訂、重症度分類、および治療指針策定に向けた治療適応の決定や、維持・寛解を達成するためのステロイド治療方法について検討を行った。

B. 研究方法

診断基準の改訂に関する課題として、昨年度までにあげられた 1）IgG4 関連疾患の包括診断基準との整合性、2）より侵襲性の少ない生検手技の採用（口唇腺生検含む）、3）新たな診断手法（エコー、FDG/PET など）の採用について、各施設で検討を行った。また、診療ガイドラインにつながる治療適応や予後予測因子、ステロイド投与スケジュールなどに関する成績の解析を行った。を解析した。

（倫理面への配慮）

アンケートなどの患者個人情報に関わる検

討については、各施設の臨床研究・倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

CDC との整合性、特に IgG4/IgG 陽性細胞比率に関しては CDC で定義されている 40%にあわせることが推奨され、改訂予定とした。生検手法に関して、シェーグレン症候群の診断に際して選択されている口唇腺生検は陽性率が 6 割程度と低く、診断基準上の生検方法の代替としては認定せず、検討課題とした。一方、腫脹した唾液腺（特に顎下腺）を対象としたコア針生検や開創生検の有用性が確認され、侵襲性が全摘出よりも低いことから、今後、代替としての採用が勧められた。新しい診断技術、特に超音波エコーや FDG/PET に関しては、非侵襲性であり、ほかのデータと組み合わせることでの有用性も評価された。しかし、FDG/PET は保険適用外であり、またエコーは単独での特異性に関しては特に MALT リンパ腫との鑑別が十分ではなく、定量化・マニュアル化が行われていないことから、検査施行者・施設間誤差を懸念する声もあった。引き続き、汎用化に向けての課題の抽出と各施設での検討を行うこととした。治療指針に関連して、IgG4-RD はステロイド減量・中止による再燃の頻度が高い疾患であることが判明しており、これに影響する因子として、ステロイドによる初期治療はプレドニゾロン(PSL)換算で 0.4 mg/kg/日以上で開始し、減量は 0.4 mg/日未満とすること、維持量 5 mg/日以下での再燃に特に注意することを報告した。また、治療介入前の検査データにおいて、高 IgG/IgG4 血症や低補体血症を有する例は再燃リスクが高いことも指摘した。

D. 考察

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）はその特徴的な臨床像から、IgG4-RD を疑う契機となり、特に特徴的な臨床経過を呈する場合は、IgG4 関連データを欠如していても、しばしば診断可能である。しかしながら、IgG4-RD が指定難病に認定され、また治療適応決定のための前方視的研究やレジスターの構築を考えた場合、より感度・特異度が高い診断基準への改訂が望まれる。既に CDC で 40%とされている IgG4/IgG 陽性細胞比率に関しては、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎においても大規模な検証を行わなくても、合致させる形での改訂に異論はないと考える。シェーグレン症候群で頻用される口唇腺生検は、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎では感度・特異度から、大唾液腺生検の代替としての採用は認められなかった。また、唾液腺エコーはその簡易性と特徴的な画像から、診断における有用性が期待される一方リンパ増殖性疾患との鑑別が不十分なことや、手技・判定が定量化されていないことから、継続検討とした。ステロイド治療中の IgG4-RD の再燃率の高さを回避する治療内容として、初期治療のプレドニゾロン（PSL）の用量や減量速度についての解析は、治療指針の作成に寄与する結果と考えられる。

E. 結論

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）の診断基準改定のため、IgG4/IgG 陽性細胞比率の変更に加え、唾液腺エコーの採用に向けて検討中である。また、治療指針策定につながる涙腺・唾液腺炎での適応条件の抽出や、寛

解維持するための適切なステロイド治療のスケジュールに関してデータを集積中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shirakashi M et al. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep.* 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.

Takano K et al. Potential utility of core needle biopsy in the diagnosis of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *Mod Rheumatol.* 2018 May 9;1-4. doi: 10.1080/14397595.2018.1465665.

Yamamoto M et al. Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis. *Immunological Medicine* 41: 30-33, 2018.

2. 学会発表

第 27 回日本シェーグレン症候群学会で発表（2018 年 9 月）

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

特記すべきことなし