

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（令和元年度）

**IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年） IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）
IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の検証**

研究分担者 住田 孝之 筑波大学医学医療系内科 教授

研究要旨： IgG4 関連疾患患者の診断における、IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年） IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年） IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の感度・特異度、一致率を比較し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の有用性を明らかにすることを目的とした。2010 年 1 月～2019 年 12 月までに、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎疑いあるいはシェーグレン症候群疑いで当科に入院し、涙腺あるいは顎下腺あるいは口唇唾液腺の生検を施行した 40 例に関して、患者背景、最終臨床診断、生検の病理組織所見、前述の 3 つの診断基準の満足度を後ろ向きに解析した。解析対象症例 40 例中、20 例は最終臨床診断が IgG4 関連疾患、残りの 20 例は非 IgG4 関連疾患（内訳は一次性シェーグレン症候群 15 例、関節リウマチ合併二次性シェーグレン症候群 3 例、全身性エリテマトーデス合併二次性シェーグレン症候群 1 例、悪性リンパ腫 1 例）であった。これら 40 例について、IgG4 関連疾患の診断における IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）の感度 100%（95%信頼区間 91.2-100%） 特異度 100%（91.2-100%） IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）の感度 75%（61.7-79.1%） 特異度 95%（81.7-99.1%） IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の感度 100%（89.9-100%） 特異度 95%（84.9-95%）であった。IgG4 関連疾患包括診断基準と IgG4 関連ミクリッツ病診断基準のカッパ係数は 0.7、IgG4 関連疾患包括診断基準と IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数は 0.95、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準と IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数 0.75 であった。以上の結果から、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案は、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、IgG4 関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。

研究協力者

坪井 洋人（筑波大学医学医療系内科）

共同研究者

柳下 瑞希（筑波大学医学医療系内科）

本田 文香（筑波大学医学医療系内科）

が用いられており、IgG4-RD 患者の指定難病の診断基準にも採用されている。本研究では、ミクリッツ病分科会より提案された IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）（表 3）と従来の 2 つの診断基準の感度・特異度、一致率を比較し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の有用性を明らかにすることを目的とした。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease；IgG4-RD）の診断に関しては、本邦では IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）（表 1）に加えて、涙腺・唾液腺炎では IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）（表 2）

B. 研究方法

2010 年 1 月～2019 年 12 月までに、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎疑いあるいはシェーグレ

ン症候群疑いで当科に入院し、涙腺あるいは顎下腺あるいは口唇唾液腺の生検を施行した40例に関して、患者背景、最終臨床診断、生検の病理組織所見、IgG4関連疾患包括診断基準（2011年）、IgG4関連ミクリッツ病診断基準（2008年）、IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019年）の満足度を後ろ向きに解析した。

（倫理面への配慮）

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」班の参加施設による多施設共同研究として、臨床研究「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」の本施設における実施に関して、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た（承認日：

2015/3/4）。本研究は多施設共同の後ろ向き観察研究であり、個々の患者さんへの説明と同意に替えて、本研究の目的を含む研究の実施についての情報をホームページ上（筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）；

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/rheumatology/>）で公開し、IgG4-RDの病態、本研究の根拠、利益、不利益性、費用負担がないこと、参加拒否が自由であることを説明し、質問の場を確保した。

C. 研究結果

解析対象症例40例中、20例は最終臨床診断がIgG4関連疾患、残りの20例は非IgG4関連疾患（内訳は一次性シェーグレン症候群15例、関節リウマチ合併二次性シェーグレン症候群3例、全身性エリテマトーデス合併二次性シェーグレン症候群1例、悪性リンパ腫1例）であった。

これら40例について、IgG4関連疾患の診断におけるIgG4関連疾患包括診断基準（2011年）の感度100%（95%信頼区間

91.2-100%）、特異度100%（91.2-100%）、IgG4関連ミクリッツ病診断基準（2008年）の感度75%（61.7-79.1%）、特異度95%（81.7-99.1%）、IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019年）の感度100%（89.9-100%）、特異度95%（84.9-95%）であった（表4）。

IgG4関連疾患包括診断基準とIgG4関連ミクリッツ病診断基準のカッパ係数は0.7（かなり一致）、IgG4関連疾患包括診断基準とIgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数は0.95（ほとんど一致）、IgG4関連ミクリッツ病診断基準とIgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数0.75（かなり一致）（表5）であった。IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案を満たしたが、IgG4関連ミクリッツ病診断基準を満たさなかったIgG4関連疾患5例は、全例で高IgG4血症、および涙腺もしくは顎下腺生検でIgG4陽性形質細胞浸潤（IgG4/IgG陽性細胞比は40%以上）を伴うリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を認めた（表6）。一方で、これらの5例では涙腺、唾液腺の腫脹は1ペアのみであり、IgG4関連ミクリッツ病診断基準で採用されている2ペア以上の腫脹は認めなかった。

D. 考察

IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案は、IgG4関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、IgG4関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案では、IgG4関連ミクリッツ病診断基準では診断できない涙腺、唾液腺の1ペアのみの腫脹を有する症例を拾い上げることができ、感度上昇に寄与したと考えられた。

E. 結論

IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案

は、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、IgG4 関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, Ono Y, Abe S, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T.

Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 30:7-16, 2020

2) Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Asashima H, Takahashi H, Kudo H, Ono Y, Honda F, Iizuka A, Segawa S, Abe S, Yagishita M, Yokosawa M, Kondo Y, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T. Upregulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*, 2019 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 坪井洋人、本田文香、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、高橋広行、近藤裕也、松本功、住田孝之・IgG4 関連疾患における

CCL18-CCR8 経路の意義．第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2019 年 4 月）

2) 坪井洋人、本田文香、小野由湖、安部沙織、高橋広行、近藤裕也、松本功、住田孝之・IgG4 関連疾患における CCL18-CCR8 経路の意義．第 28 回日本シェーグレン症候群学会学術集会（2019 年 9 月）

3) 本田文香、坪井洋人、小野由湖、安部沙織、高橋広行、伊藤清亮、山田和徳、川野充弘、近藤裕也、松本功、住田孝之・IgG4 関連疾患モデルマウス（LAT マウス）におけ

る CCL8-CCR8 経路の解析．第 28 回日本シェーグレン症候群学会学術集会（2019 年 9 月）

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

表1 IgG4関連疾患包括診断基準（2011年）

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。
3. 病理組織学的に以下の2つを認める。
組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

上記のうち、

- 1) + 2) + 3) を満たすものを確定診断群 (definite)、
- 1) + 3) を満たすものを準確定診断群 (probable)、
- 1) + 2) のみを満たすものを疑診断群 (possible) とする。

但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）や類似疾患（Sjögren症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など）と鑑別することが重要である。

本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準によっても診断が可能である。また、包括診断基準で準確定、疑診の場合には、臓器特異的IgG4関連疾患診断基準を併用する。

(*Mod Rheumatol* 22:21-30, 2012)

表2 IgG4関連ミクリッツ病(IgG4関連涙腺・唾液腺炎)診断基準（2008年）

1. 涙腺、耳下腺、顎下腺の持続性（3ヶ月以上）、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。

2. 血清学的に高IgG4血症（135mg/dl以上）を認める。

3. 涙腺、唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤（強拡大5視野でIgG4陽性/IgG陽性細胞が50%以上）を認める。

項目1と、項目2または項目3を満たすものを、IgG4関連ミクリッツ病と診断する。

・全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器の病変を伴うことも多い。
・サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌、その他既知の疾患を鑑別する。

(日本臨床免疫学会誌 32:478-483, 2009)

表3 IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案(2019年)

- 涙腺、耳下腺あるいは顎下腺の腫脹を持続性(3ヶ月以上)に認める。
 - 対称性、2ペア以上
 - 1箇所以上
- 血清学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
- 涙腺、あるいは唾液腺生検組織*に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(IgG4陽性/IgG陽性細胞が40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/hpfをこえる)を認める。

診断は、項目1a+項目2または項目3を満たすもの、ないしは項目1b+項目2+項目3を満たすものを確診とする。
 全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器病変を伴うことも多い。鑑別疾患に、サルコイドーシス、多中心性Castleman病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などがあげられる。従って、項目1a+項目2で確診とされる場合も可能であれば生検を施行することが望ましい。
 (注釈*)生検組織には口唇腺を含む

'IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究, 班
 令和元年度第2回班会議, 2019年12月20日

表6 涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)を満たしたが、ミクリッツ病診断基準(2008年)を満たさなかったIgG4関連疾患5例の臨床的特徴

症例	発症年齢	性別	腺腫脹			血清 IgG4	生検			診断基準の満足度			
			顎下腺	耳下腺	涙腺	mg/dl	部位	リンパ球・形質細胞浸潤+線維化	IgG4陽性形質細胞浸潤	IgG4/IgG陽性細胞比(%)	包括診断基準 (2011年)	ミクリッツ病診断基準 (2008年)	涙腺・唾液腺炎診断基準 (2019年)
1	47	F	なし	なし	両側	202	涙腺	あり	あり	62	確診	非確定	確定
2	71	M	なし	なし	両側	381	涙腺	あり	あり	65	確診	非確定	確定
3	66	M	両側	なし	なし	726	顎下腺	あり	あり	85	確診	非確定	確定
4	49	F	なし	なし	両側	272	涙腺	あり	あり	80	確診	非確定	確定
5	48	M	両側	なし	なし	591	顎下腺	あり	あり	40	確診	非確定	確定

表4 3つの診断基準の感度・特異度の比較

		包括診断基準(2011年)		合計
臨床診断	IgG4-RD	20	0	
	non IgG4-RD	0	20	
	合計	20	20	40

		ミクリッツ病診断基準(2008年)		合計
臨床診断	IgG4-RD	15	5	
	non IgG4-RD	1	19	
	合計	16	24	40

		涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)		合計
臨床診断	IgG4-RD	20	0	
	non IgG4-RD	1	19	
	合計	21	19	40

診断基準	感度(95%CI)	特異度(95%CI)
包括診断基準(2011年)	100 (91.2-100)	100 (91.2-100)
ミクリッツ病診断基準(2008年)	75 (61.7-79.1)	95 (81.7-99.1)
涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)	100 (89.9-100)	95 (84.9-95)

表5 3つの診断基準の一致率の比較

		包括診断基準（2011年）		合計
		満たす	満たさない	
ミクリッツ病 診断基準 （2008年）	満たす	15	1	16
	満たさない	5	19	24
	合計	20	20	40

診断基準の比較		カッパ係数
包括診断基準（2011年） vs ミクリッツ病診断基準（2008年）		0.70
包括診断基準（2011年） vs 涙腺・唾液腺炎診断基準 （2019年）		0.95
ミクリッツ病診断基準（2008年） vs 涙腺・唾液腺炎診断基準 （2019年）		0.75

		ミクリッツ病診断基準 （2008年）		合計
		満たす	満たさない	
涙腺・唾液腺 炎 診断基準 （2019年）	満たす	16	5	21
	満たさない	0	19	19
	合計	16	24	40