

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： 2008 年に日本シェーグレン症候群研究会/学会で提唱された IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（旧基準）を IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準として検討し、改定案を作成した。同学会と協議の結果、学会員からパブリックコメントを得た上で認知する、診断基準としての感度・特異度を含む有用性について旧基準と比較検討すること、の方針を確認した。また、今回の改訂診断基準への新たな診断手法（超音波検査，FDG/PET など）の採用について採用は見送ったが、特に顎下腺超音波検査についてはその有用性を多施設で実証するため、研究班参加施設において前向き共同研究を行うこととした。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は涙腺・唾液腺を中心に、複数の臓器に腫瘤形成性病変を呈する慢性疾患である。2011 年に厚労省 IgG4 研究班（梅原班・岡崎班）合同で「IgG4 関連疾患包括診断基準」(Umehara H et al: Mod Rheumatol 22: 21, 2011) が作成されるなど、21 世紀にはいい、本邦が世界に先駆けて注目した新規疾患である。しかも、涙腺・唾液腺病変に関しては、1990 年代からシェーグレン症候群との異同が既に日本シェーグレン症候群研究会/学会において議論されており、2008 年に IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準が提唱されていた(正木康史ほか: 日臨免誌 32: 478-483, 2009)。涙腺・唾液腺炎(いわゆる“ミクリッツ病”)は IgG4 関連疾患発見の契機になることの多い IgG4 関連疾患の代表的な部分病であると同時に、しばしば単発病変として存在することから、包括診断基準との整合性が検討課題となっていた。さらに、唾液腺病変に対して臨床現場で頻用されるようになっている超音波検査や FDG-PET の診断的意義を検証し、診断基準に取り組むことで侵襲的な検査を軽減する可能性が期待された。また、治療適応・時期・治療内容などの標準化のため、治療反応性や予後に関する情報を集約する必要があると考えられた。以上を踏まえ、従来の旧診断基準（IgG4 関連ミクリッツ病）の改訂を試みた。

B. 研究方法

平成 29～30 年度の検討を踏まえて作成した IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準（新基準）について、旧基準を提唱した日本シェーグレン症

候群学会（提唱当時は同症候群研究会）と討議し、会員からのパブリックコメントを募集する（～2020 年 1/10）。また、顎下腺超音波検査に関する自主臨床研究について検討した。

（倫理面への配慮）

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

(1) IgG4 関連疾患涙腺・唾液腺炎診断基準として以下を作成した；

1. 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。
 - a. 対称性、2 ペア以上
 - b. 1 箇所以上
2. 血清学的に高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を認める。
3. 涙腺あるいは唾液腺生検組織* に著明な IgG4 陽性細胞浸潤（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。

日本シェーグレン症候群学会の会員対象にパブリックコメントを募集した。また、旧基準との診断精度の比較のため、自主臨床研究を施行し、その結果とともに論文化を予定している。

(2) 顎下腺超音波検査の臨床研究
エコーや FDG/PET ,特に顎下腺超音波検査に関しては、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。超音波検査単独での特異性に関しては MALT リンパ腫などの他のリンパ増殖性疾患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が指摘された。そこで当該研究班参加施設において自主臨床研究を施行し、その有用性を検討することとした。

D. 考察

新基準において、IgG4 関連疾患の包括診断基準における病理組織学的基準にあわせ、IgG4 陽性細胞比率は 40%とした。また、従来、扱いが不鮮明であった口唇腺生検に関しては、涙腺・唾液腺腫脹がある症例においては、診断根拠として採用することを明記した。原則として病理組織学的確定診断が好ましいものの、従来、“ミクリッツ病”と称されていたように、対称性の 2 ペア以上の涙腺・大唾液腺の腫大は IgG4 関連涙腺・唾液腺炎に特徴的であり、病理所見が得られない場合は高 IgG4 血症 + 臨床像のみで診断可能であるとした。

生検対象組織を従来の涙腺・大唾液腺に加え、口唇腺を追加したものの、高齢者に罹患率の高い疾患であり、合併症や、適当な医療機関への受診が困難であるなど、生検施行が困難な状況も想定される。そのような場合に、非侵襲的な画像診断、特に超音波検査の有用性が期待される。ただし、悪性リンパ腫との鑑別に関してデータが不足していることから、今回の診断基準への採用は見送り、診断基準において鑑別を要するとされているこれら疾患を対象に顎下腺超音波検査の精度を検証するため、自主臨床研究を行うこととした。

E. 結論

IgG4 関連涙腺・唾液腺の診断基準を改定した。包括診断基準との整合性をつけた一方、病理所見が利用できない場合でも診断可能であ

る特徴を残しており、今後、リンパ増殖性疾患などとの鑑別を含む検証が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakamoto M, et al: The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Its potential application to the diagnostic criteria. Mod Rheumatol 2020; 30:379-384.

2. 学会発表

なし

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

特記すべきことなし