

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準改定と治療方針の検討

研究分担者 高橋 裕樹 (札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学 教授)
高野 賢一 (札幌医科大学医学部 耳鼻咽喉科 教授)
研究協力者 山本 元久 (東大医科研病院アレルギー免疫科 准教授)

研究要旨: IgG4 関連疾患の包括診断基準に先行して作成されていた IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の改定を行うため、従来の項目の妥当性や新しい画像診断の有用性、臨床経過について検討した。病理組織学的基準については包括診断基準と合致させる一方、涙腺・唾液腺炎の特徴である対称性 2 ペア以上の腫大所見は高 IgG4 血症存在下であれば、病理所見を欠いても診断可能とした。また、超音波所見・FDG-PET に関しては有用性が指摘されるものの、リンパ腫との鑑別についてエビデンスが不十分であり、検討課題とした。

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年に厚生省IgG4研究班(梅原班・岡崎班)合同で「IgG4関連疾患包括診断基準」(Umebara H et al: Mod Rheumatol 22: 21, 2011)が作成されるなど、21世紀にはいり、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変であると同時に、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く超音波検査や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。また、当科で治療介入を行ったIgG4関連涙腺・唾液腺炎の症例を対象に治療前因子の解析を行い、治療方針決定に応用する可能性を検討した。

B. 研究方法

当院で涙腺・唾液腺炎を有した IgG4 関連疾患として診療中の症例を解析対象とし、発症年齢や治療前の臨床検査値(CRP, IgG, IgG4, IgE, 好酸球数, CH50) 画像診断(CT, MRI, FDG-PET) 病理組織学的解析、ステロイド、免疫抑制薬含む治療反応性、腺外病変・生命予後、悪性腫瘍の合併などにつき検討した。治療内容は、IgG4 関連疾患に対し

て当科で行っている標準プロトコールに準拠した(高橋裕樹: IgG4 関連疾患. GUIDELINE 膠原病・リウマチ-治療ガイドラインをどう読むか, p43-49. 診断と治療社, 東京, 2010.)。

(倫理面への配慮)

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実施した。

C. 研究結果

病理組織所見を欠くものの、対称性・2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹のみで診断することの妥当性: 特徴的な“ミクリッツ所見”と高 IgG4 血症を呈し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎と診断された 64 例中、組織所見なしで診断された 15 例の診断を検証したが、全例、IgG4 関連疾患との診断名から変更を要さなかった。

口唇腺生検の診断的有用性: 口唇腺・顎下腺生検両方を施行しえた IgG4 関連疾患 33 例における感度を検討した。IgG4 陽性細胞 40% 以上を基準とすると、口唇腺生検は 57.6%、顎下腺生検は 100%であった。

FDG-PET の診断的有用性
顎下腺腫脹から IgG4 関連疾患が疑われた症例に対して、血清 IgG4 と FDG-PET 陽性所見 (SUV 3 以上) をもとに病理学的確定診断との一致率を検討した。感度は 85.9%、特異度 80.0%であり、リンパ腫・キャスルマン病との完全な識別はできなかった。

新しい診断基準の提案

以上の結果などを踏まえ、改訂診断基準を提案し、日本シェーグレン症候群学会会員を対象にパブリックコメントを募っている(2020年1月まで)。

FDG-PET の診断的有用性

顎下腺腫脹から IgG4 関連疾患が疑われた症例に対して、血清 IgG4 と FDG-PET 陽性所見 (SUV 3 以上) をもとに病理学的確定診断との一致率を検討した。感度は 85.9%、特異度 80.0% であり、リンパ腫・キャッスルマン病との完全な識別はできなかった。

新しい診断基準の提案

以上の結果などを踏まえ、改訂診断基準を提案し、日本シェーグレン症候群学会会員を対象にパブリックコメントを募っている (2020 年 1 月まで)。

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。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

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

Takano K et al: Clinical utility of 18 F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography in diagnosis of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. Laryngoscope. 28: 1120-1125, 2018.

2. 学会発表

第 28 回日本シェーグレン症候群学会で発表 (2019 年 9 月)。

F. 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