

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査および口唇腺生検に関する研究

研究分担者 中村誠司

九州大学・大学院歯学研究院・教授

研究要旨

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の診断には罹患臓器の病理検査が重要であるが、より侵襲の少ない唾液腺検査（口唇腺生検および顎下腺超音波検査）における IgG4-DS の診断能について検討を行い、現行の診断基準への適応について検証を行った。その結果、口唇腺生検および超音波検査の感度・特異度・正診率はそれぞれ 64.5%、83.8%、75.0%と 100%、83.8%、91.2%であった。以上の結果から、IgG4-DS の診断における超音波検査は極めて有用であり、現行の診断基準の診断項目としても十分に適応できることが示唆された。

A. 研究目的

現在、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の診断には本邦から提唱された「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「臓器特異的診断基準」を組み合わせ用いられている。しかし近年、IgG4-DS に対する認知度が高まるとともに「血清 IgG4 高値」のみで診断されるケースが散見される。特に、悪性腫瘍（がん、悪性リンパ腫

（malignant lymphoma: ML））やキャッスルマン病は「血清 IgG4 高値」を示すこともあることから、IgG4-RD の確定診断には病変局所の組織生検による病理診断が重要であることが再認識されている。

大唾液腺（特に顎下腺）の腫脹から IgG4-DS を疑う場合、腫瘍との鑑別も考慮して全摘出されることが多く、唾液分泌機能の低下や顔面神経障害などの合併症が生じることがある。そのような背景から、我々は IgG4-DS の診断に対してより低侵襲な手技として、顎下腺部分生検や口唇腺生検の有用性について報告してきた（文献 1,2）。しかし、全身状態や生検に対する同意が得られず、生検自体が困難な症例も認められる。そこで本研究では、非侵襲性の新たな診断方法として顎下腺超音波検査に注目し、その診断能について検討し、現行の診断基準への適応について検証を行った。

B. 研究方法

対象：平成 20 年から平成 31 年までに九州大学病院顎顔面口腔外科を受診した患者のうち、腺腫脹（涙腺・耳下腺・顎下腺）もしくは血清 IgG 高値（>1747 mg/dl）により IgG4-DS を疑い、血液検査（血清 IgG4）、顎下腺部分生検に加え、口唇腺生検および顎下腺超音波検査を施行した 68 例（男性 32 例、女性 36 例、平均年齢：59.4 ± 16.0 歳）を対象とした。

画像検査：顎下腺超音波検査は診断専用機器である（Logiq 7: GE Healthcare, Tokyo, Japan）にて中心周波数 12 MHz で撮影を行い、顎下腺に対して縦方向の画像とドップラー画像を抽出した。超音波検査にて

IgG4-DS に特徴的な「血流豊富な結節状の低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状の低エコー」を認めた場合に陽性とした。

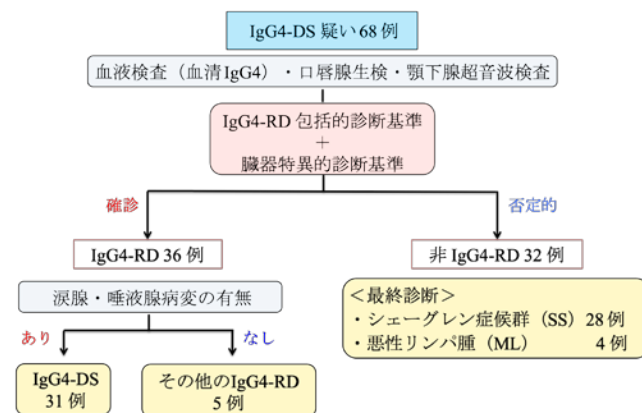
（倫理面への配慮）

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の同意書を得る。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を実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

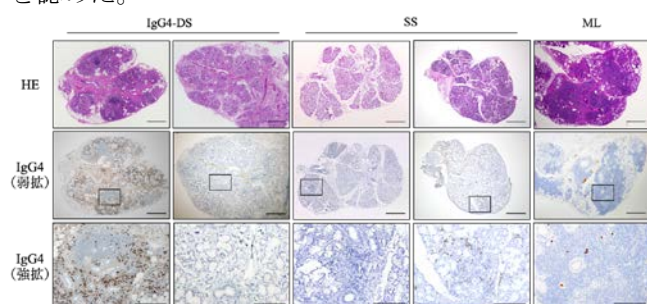
1. 患者内訳

IgG4-DS を疑い、当科にて唾液腺検査（顎下腺部分生検、口唇腺生検、顎下腺超音波検査）を施行した 68 例を対象とした。「IgG4 関連疾患包括診断基準」および「IgG4 関連ミクリッツ病診断基準」に基づき、IgG4-RD の確定診断となった 36 例を、IgG4-DS 患者 31 例と涙腺・唾液腺病変を伴わない IgG4-RD 患者（その他の IgG4-RD）5 例の 2 群に分けて検討を行った。また、IgG4-RD の確定診断に至らなかった患者 32 例の最終診断は、SS が 28 例、ML が 4 例であった。

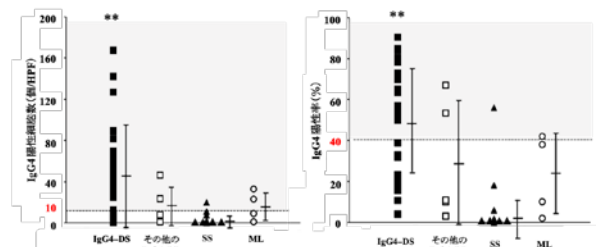


2. 口唇腺生検の診断能

各疾患の口唇腺における病理組織学的特徴を把握するために、免疫組織化学染色およびHE染色を行った。IgG4-DS、SS、およびMLの代表例の組織像を下図に示す。IgG4-DS患者では多くの口唇腺でeGCの形成を伴ったIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めたが(64.5%)、その他の口唇腺ではeGCやIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めず、軽度のリンパ球浸潤を認めたのみであった。一方、SS患者では全例の口唇腺で導管周囲へのリンパ球浸潤を認めたが、診断基準値(IgG4陽性率が40%以上かつIgG4陽性細胞数が10/HPF以上)を超えるIgG4陽性細胞を認めたものは1割程度であった。ML患者では4例中1例で診断基準値を超えるIgG4陽性形質細胞を認めた。



実際に、口唇腺のIgG4陽性率および陽性細胞数を計測して検討を行った結果を下図に示す。IgG4-DS、その他のIgG4-RD、SS、およびML患者における口唇腺生検の陽性率は、それぞれ64.5%、40.0%、10.7%、25.0%であった。

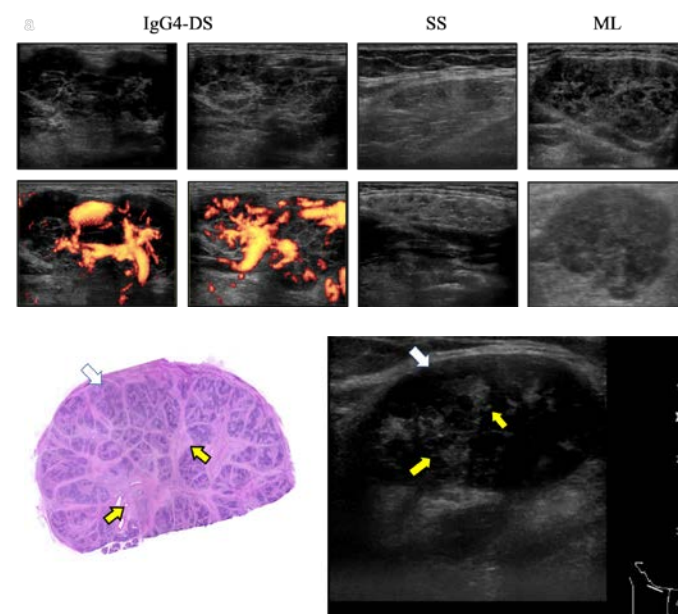


なお、IgG4-DSに特徴的な病理組織学的所見として「異所性胚中心の形成」、「花筵状の線維化」、「閉塞性静脈炎」があるが、口唇腺で認められる割合はそれぞれ、45.2%、16.1%、0%であった。

3. 顎下腺超音波検査の診断能

各疾患の顎下腺における超音波検査所見の特徴を把握するために、IgG4-DS、SS、そしてMLの代表例の画像を左上図(上段)に示す。IgG4-DS患者における顎下腺の超音波検査画像では、「血流豊富な結節状低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状低エコー」を認めた。さらに、顎下腺全摘出を行った症例を用いて超音波検査を施行した断面と同一方向に断面を加えた病理像(HE染色)を比較したものを左上図(下段)に示す。これらの結果から、IgG4-DSに特

徴的な線維化は高エコー領域として(黄矢印)、eGC形成を伴うリンパ球浸潤は低エコー領域として(白矢印)超音波所見に反映されていると考えられる。



4. 診断能の比較検討

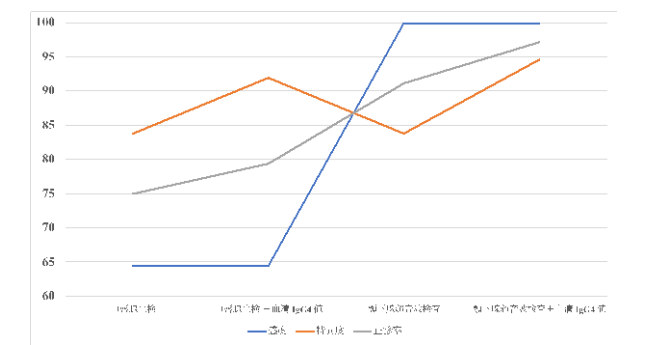
IgG4-DS、その他のIgG4-RD、SS、およびML患者の臨床および血清学的所見を比較したものを下表に示す。IgG4-RD患者では、血清IgGおよびIgG4値の高値を示す一方、抗SS-A抗体および抗SS-B抗体はほとんどの症例で陰性であった。また、SSに特徴的な唾液分泌量の減少はSSと比較して軽度であった。さらに、IgG4-RDをIgG4-DSとその他のIgG4-RDの2群に分けて比較検討すると、平均年齢、性別、血清IgGおよびIgG4値に有意な差は認められなかったが、IgG4-DSの口唇腺生検および超音波検査の陽性率はその他のIgG4-RDと比べて有意に高かった

	IgG4-DS (n=31)	IgG4-RD LS (-) (n=5)	SS (n=28)	ML (n=4)
平均年齢(歳)	63.1±11.8	65.8±8.3	52.3±19.1	72.8±5.7
性別(男性:女性)	21:10	2:3	6:22	3:1
抗SS-A抗体	0.0%(0/31)	20.0%(1/5)	78.6%(22/28)	0.0%(0/4)
抗SS-B抗体	0.0%(0/31)	0.0%(0/5)	32.1%(9/28)	0.0%(0/4)
血清IgG値(mg/dl)	2632.6±1147.9	2211.0±795.8	2196.6±1013.5	1973.3±614.1
血清IgG4値(mg/dl)	777.8±575.4	603.6±380.3	73.7±114.6	232.3±193.4
顎下腺超音波検査陽性率(%)	100%(31/31)	0.0%(0/5)	10.7%(3/28)	75.0%(3/4)
口唇腺生検陽性率(%)	64.5%(20/31)	40.0%(2/5)	10.7%(3/28)	25.0%(1/4)
顎下腺生検陽性率(%)	100%(31/31)	0.0%(0/5)	0.0%(0/28)	0.0%(0/4)
唾液分泌量減少率	29.0%(9/31)	40.0%(2/5)	75.0%(21/28)	0.0%(0/4)
<mean±S.D., ml/10 min>	<12.1±5.4>	<13.5±7.7>	<8.3±5.6>	<11.6±2.4>

最後に、顎下腺超音波検査と口唇腺生検がIgG4-DS臓器特異的診断基準へ適応できるか検討を行った。2つの検査単独、または血清IgG4値と組み合わせた場合の診断能を次頁の図と表に示す。顎下腺超音波検査と口唇腺生検の感度・特異度・正診率はそれぞれ、100%、

83.8%、91.2%と64.5%、83.8%、75.0%であった。さらに、顎下腺超音波検査と口唇腺生検を血清 IgG4 値の結果と組み合わせた診断能はそれぞれ、100%、94.6%、97.1%と64.5%、91.9%、79.4%となり、顎下腺超音波検査に血清 IgG4 値を組み合わせた場合は、感度・特異度・正診率とも9割を超える非常に高い診断能となった。

	感度	特異度	正診率
血清 IgG4 値	100%	75.7%	86.8%
口唇腺生検	64.5%	83.8%	75.0%
口唇腺生検 + 血清 IgG4 値	64.5%	91.9%	79.4%
顎下腺超音波検査	100%	83.8%	91.2%
顎下腺超音波検査 + 血清 IgG4 値	100%	94.6%	97.1%



D. 考察

現行の IgG4-DS「臓器特異的診断基準」を用いると、臨床所見（3 か月以上続く、涙腺、耳下腺、顎下腺のうち 2 領域以上の対称性の腫脹）と血清 IgG4 高値のみで診断が可能であり、病理組織学的所見は必ずしも確定診断には不可欠ではないとされている。本研究では悪性腫瘍や類似疾患を鑑別するべく、IgG4-DS の診断基準には顎下腺超音波検査も含めたものを提案する。また臨床所見の診断項目（2 領域以上の対称性の腫脹）についても、顎下腺のみを罹患臓器とする IgG4-DS の 1 つであるキュートナー腫瘍がこの項目により除外されるため、新診断基準は下表に示すように、「2 領域以上の称性の腫脹」の代わりに「1 領域の対称性の腫脹」とすることも提唱する。

IgG4-DSの臓器特異的診断基準（改定私案） （※ 超音波画像検査を含む）

1. 涙腺、耳下腺、顎下腺の持続性（3ヵ月以上）、対称性の腫脹を認める。
 - AND
 2. 血清IgG4 高値(135mg/dl 以上)。
 - OR
 3. 病理組織学的に以下の所見を認める。
 - ① 組織所見：著明なリンパ球、形質細胞浸潤と線維化を認める。
 - ② IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比が40%以上、かつ10/HPF を超える。
 - OR
 4. 超音波検査にて、顎下腺に特徴的な「血流豊富な結節状の低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状の低エコー」を認める。
- ただし、サルコイドーシスやキャッスルマン病、ウェゲナー肉芽腫症、リンパ腫、癌などを除外する必要がある。

E. 結論

本研究の結果から、IgG4-DS の診断における非侵襲性の超音波検査は極めて有用であり、現行の診断基準の診断項目としても十分に適応できることが示唆された。今後は多施設での検証を行い、診断基準への応用も視野に入れ、検討を進める予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohyama K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S. 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 2019 in press.
2. 森山 雅文、中村 誠司 「日本医事新報 No. 4939」特集 唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患の進歩 3. IgG4 関連疾患の病態形成機序 -涙腺・唾液腺より、44-48 頁、日本医事新報社、2018
3. 森山 雅文、中村 誠司 「口腔外科のレベルアップ&ヒント」片倉 朗 編：第 9 章 唾液腺疾患 02. IgG4 関連疾患、192-195 頁、デンタルダイヤモンド社、2019
4. Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Odontology 107(2):127-132, 2019.
5. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Sci Rep 8:10262, 2018.
6. The expansion in lymphoid organs of IL-4+ BATF+ T follicular helper cells is linked to IgG4 class switching in vivo. Maehara T, Mattoo H, Mahajan VS, Murphy SJH, Yuen GJ, Ishiguro N, Ohta M, Moriyama M, Saeki T, Yamamoto H, Yamauchi M, Daccache J, Kiyoshima T, Nakamura S, Stone JH, Pillai S. Life Sci Alliance 1(1):e201800050, 2018.
7. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, and Nakamura S. Sci Rep 7:42413, 2017.

8. Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease. Moriyama M and Nakamura S. Curr Top Microbiol Immunol 401:75-83, 2017.
9. Lesional CD4+ IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, Drijvers J, Nakamura S, Stone JH, Pillai SS. Ann Rheum Dis 76(2):377-385, 2017.

→ Highlighted in Nat Rev Rheumatol 12(9):500, 2016.

2. 学会発表

1. 口唇腺生検と顎下腺超音波検査は IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に有用か？ 坂本瑞樹、森山雅文、清水真弓、鎮守晃、望月敬太、前原隆、石黒乃理子、太田美穂、林田淳之介、中村誠司。第 64 回 日本口腔外科学会総会・学術大会 2019.10.25. 札幌。
2. M2 マクロファージは Toll 様受容体 7-IRAK2 シグナルを介して IgG4 関連疾患における IL-1 誘導型の炎症を惹起する。鎮守晃、森山雅文、石黒乃理子、古庄克宏、前原隆、坂本瑞樹、田中昭彦、古川祥子、山内昌樹、太田美穂、望月敬太、宗村龍祐、林田淳之將、中村誠司。第 73 回 日本口腔科学会 総会・学術集会 2019.04.20. 埼玉
3. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺生検および超音波検査の有用性。坂本瑞樹、森山雅文、清水真弓、鎮守晃、望月敬太、宗村龍佑、大山恵子、前原隆、緒方謙一、太田美穂、山内昌樹、石黒乃理子、松村万由、中村誠司。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺生検および超音波検査の有用性、第 12 回 IgG4 研究会 2019.03.09. 富山

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