

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改定案を作成した。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。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、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焼であると同時に、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。

また、一般医家が涙腺・唾液腺炎を含む IgG4 関連疾患を診療する際の手引き作成において利用可能な診療情報を収集するとともに、

患者末梢血中のリンパ球サブセットを解析し、病態解明や新たなバイオマーカーとしての可能性を検討した。

B. 研究方法

診断基準の改訂に関する課題として、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、H29～H30 にわたり各施設で検討を行った。また、診療の手引き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。また、末梢血中リンパ球サブセットは IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を対象にフローサイトメトリーで解析された。（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

IgG4 関連疾患の包括診断基準（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とした。

生検手法・対象組織に関して、シェーグレン症候群の診断に際して頻用されている口唇腺生検も代替として採用した。ただし、従来の顎下腺生検（陽性率 100%）に比べ、陽性率が 6 割程度と低いことが指摘された。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く、今後、代替としての採用が勧められた。

新しい診断技術、特に超音波検査や 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、また顎下腺超音波検査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。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。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が指摘された。

末梢血リンパ球サブセットの解析から、Treg 細胞、Tfh 細胞、形質芽細胞が増加・臓器障害と関連していること、Treg 細胞は治療に反応しないことなどが明らかとなった。

以上を踏まえて、IgG4 関連疾患涙腺・唾液腺炎診断基準を作成した；

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。

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”と呼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.
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)

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