

## IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 改訂診断基準 (2020) の検証

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

### 研究要旨

涙腺・唾液腺病変は IgG4 関連疾患の好発病変の 1 つであり高率に診断契機となることから、より精度の高い IgG4 涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) 診断基準の作成を目的に改訂基準 (2020) を作成した。改訂基準では口唇腺を病理組織学的評価の対象部位として明記した一方、非侵襲的な項目として、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹」を採用した。臨床経過とあわせて診断が確定している IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を対象に、旧基準 (2008)、改訂基準 (2020)、包括診断基準 (2020)、ACR/EULAR classification criteria (2019) を比較した。陽性率は、それぞれ 44.9%、61.2%、69.4% (definite, probable のみ)、77.6% (除外基準を含めず) であり、IgG4-DS 改定基準 (2020) が感度において、旧基準を上回ることが確認された。さらに感度を向上させるために、新たな画像診断の応用や生検部位の検討など、改善の余地がある。

### A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の中でも最も罹患頻度が高く、体表近くに存在する涙腺・顎下腺の腫大は患者自身の自覚症状となることが多く、また、診察においても医師が身体所見の異常として把握しやすいことから、IgG4-RD の早期診断に寄与するところが大きい病変である。特に両側涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹は IgG4-DS に特徴的とされている。一方、涙腺・唾液腺腫大を生じる疾患は IgG4-RD 以外にも数多く知られており、悪性リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患や、サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患、あるいは結核を含む感染症が鑑別診断として上げられ、IgG4-DS の診断基準はこれら疾患を適切に識別できる特異性も求められる。本研究班 (IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会) では、もともとミクリッツパターンを断基準の 1 項目として包含していた IgG4-DS 診断基準を改訂し、IgG4-RD 包括診断基準との整合性を調整し、病理所見として口唇腺生検も利用可能とした改訂基準 (2020) を作成しており、今回、この改訂基準の有用性を、旧基準 (2008)、ACR/EULAR classification criteria (2019) と比較することで検証した。

### B. 研究方法

札幌医科大学附属病院にて IgG4-RD の診療に習熟した担当医が IgG4-RD と診断した 49 例を対象とした。年齢中央値 62 歳、血清 IgG4 中央値 411 mg/dL、ミクリッツパターンは 23/49 (46.9%)、生検施行例は 40/49 (81.6%)、ただし、涙腺・唾液腺以外の生検施行例 6 例を含んでいる。

なお、改訂基準 (2020) は以下のとおり；

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. 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

### (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

①49 例を IgG4-RD 包括診断基準 (CDC) 2020 に照らし合わせると、definite 30 例、probable 4 例 (高 IgG4 血症を欠く例)、possible 12 例 (生検未施行例を含む)、under criteria 3 例となった。これらを ACR/EULAR classification criteria (2019) に照合し、スコアを算定すると、definite 群 38 点、probable 群 20 点、possible 群 25 点であり、厳密に除外項目を検討していないが、概ね、ACR/EULAR classification criteria (2019) で閾値とされる 20 点以上を示した。

②これら 49 例を IgG4-DS の旧基準 (2008) と改訂基準 (2020) に照らし合わせると、陽性率は前者で

44.9%, 後者で 61.2%であり, 改訂基準で感度が上昇していることが示された (図 1).

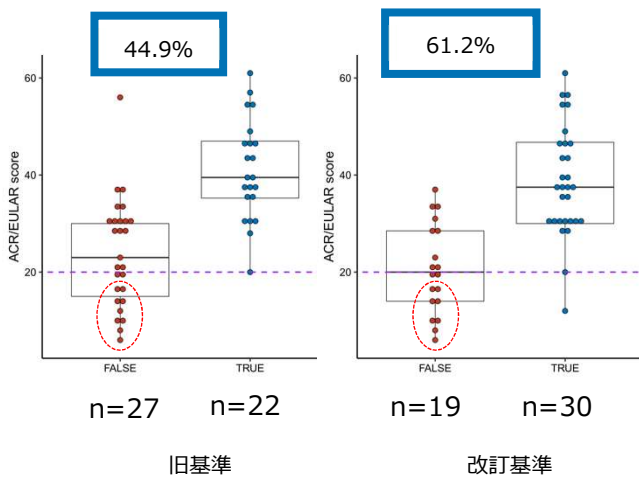


図 1. IgG4 関連涙腺・唾液腺診断における旧基準・改訂基準の感度, および ACR/EULAR classification criteria (2019) でのスコアリング

#### D. 考察

IgG4-RD の本邦における診断は原則, CDC に従い, 確定診断とならない場合はさらに臓器毎に作成されている診断基準に照合する二段階での臨床診断が行われている. 特に IgG4-RD での罹患頻度が高い涙腺・唾液腺病変 (いわゆるミクリツ病) と腭病変 (自己免疫性腭炎) の診断基準は, 特徴的な臨床像を重視し, 病理組織学的な所見を欠いても診断可能な基準となっている. IgG4-DS の場合, 涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹が 3 ヶ月以上持続する場合は, 生検未施行であっても高 IgG4 血症がみられれば, 従来から確定診断とされている. しかしながら, 以前より非 IgG4-RD による涙腺・唾液腺病変において, 稀ながら “ミクリツ病” 様の病像, すなわち対称性の涙腺・唾液腺腫脹を呈し, 高 IgG4 血症を伴う症例報告があり, 実臨床において, 悪性リンパ腫などとの鑑別が病理組織診なしに行われることへの懸念が払拭されていないが, この点に関しては, 令和 2 年度の本報告書で報告したように, 当院例での検証では, 改訂基準の特異度は 100% であり, MALToma を含む非 IgG4-RD が IgG4-RD と診断される例はなかった. 特に涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹を示し, かつ高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を示した症例は全て IgG4-RD と診断された.

今回は臨床医の判断を golden standard として, 旧基準 (2008), 改訂基準 (2020) の陽性率, および ACR/EULAR classification criteria (2019) との整合性を検証したところ: ①涙腺・唾液腺罹患例において, 改訂基準の方が感度は高いこと, ②高 IgG4 血症+2 ペア未満の罹

患+口唇腺生検で診断された場合の正診率は検討するため, 口唇腺生検の特異性の検証が必要であること, ③高 IgG4 血症を伴わない 2 ペア未満の罹患例の拾い上げをどうするか, 検討する必要があることが判明した. ③に関して, エコー検査で IgG4-RD に特徴的な所見ありの場合, 病変としてカウントする方法や, 新たな唾液腺組織として注目されている “耳管腺” を解析対象とすることなどが考えられた.

#### E. 結論

IgG4-DS 改訂診断基準 (2020) は涙腺・唾液腺の 2 組以上の対称性腫脹が慢性 (3 ヶ月以上) に存在すれば, 病理組織所見がなくても, 高 IgG4 血症との 2 項目で確定診断可能な基準である. 今回の解析では改訂診断基準 (2020) の高い感度が確認されたが, さらに多数例での検証を行うことで, 類似の病像を呈する非 IgG4-RD の特徴を明らかにし, より精度の高い診断基準の作成が可能になることが期待される.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nagahata K, Kanda M, Kamekura R, Sugawara M, Yama N, Suzuki C, Takano K, Hatakenaka M, Takahashi H. Abnormal [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose accumulation to tori tubarius in IgG4-related disease. Ann Nucl Med 36: 200-207, 2022.

##### 2. 学会発表

永幡 研ほか. IgG4 関連疾患における tubarial salivary glands 病変に関する検討. 第 65 回日本リウマチ学会 (神戸), 2022 年 4 月.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 4. 特許取得

なし

##### 5. 実用新案登録

なし

##### 6. その他

なし