

令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 改訂診断基準（2020）に関する研究

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
研究協力者 神田真聡 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学 講師

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、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。ただし、従来の基準においても採用されていた非侵襲的な項目として「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」を採用したが、この項目の精度はこれまで検証されていなかった。そこで「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」の有用性を検証するため、涙腺・唾液腺病変を有する症例を網羅的に解析し、感度・特異度・陽性的中率を算出したところ、84.4%、97.6%、98.5%であった。日常診療において、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」は IgG4-DS に極めて特徴的であることが確認された一方、稀に類似症例の報告があることも事実であり、さらに特異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を組み合わせ、診断基準を改善する必要がある。

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、またその解剖学的特性から腫脹などの異常の発見が容易であり、IgG4-RD の早期診断に寄与するところが大きいと考えられる。特に両側涙腺・唾液腺の 2 組以上の持続性 (3 ヶ月以上) の腫脹 (いわゆるミクリッツパターン) 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、結核などの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、主にエキスパートオピニオンに従い、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) を作成した。今回、この改訂基準の有用性を、特にミクリッツパターンの鑑別診断における特異性に焦点をあてて検証した。

B. 研究方法

札幌医科大学附属病院にて 2017 年 6 月から 2022 年 6 月の間に涙腺・唾液腺疾患を疑われ、涙腺・唾液腺エコーを施行された 118 例を対象とした。年齢中央値 62.7 歳 (男性 51%)、IgG4-DS との最終診断は臨床経過、身体所見、エコー、CT などから、IgG4-RD 包括診断基準に準じて主治医が総合的に行い、IgG4-RD の診断における「対称性の涙腺・唾液腺腫脹の存在」の感度・特異度・陽性的中率を評価した。

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 1 a+項目 2 または項目 3 を満たすもの、ないしは項目 1 b+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 1 a+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、札幌医科大学病院の臨床研究・審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

①対称性の涙腺・唾液腺腫脹数と診断：118 例中、2 ペア以上の腫脹は 66 例、1 ペア以下は 52 例に認められた。2 ペア以上の腫脹を示した 66 例の原因疾患の内訳は 65 例が IgG4-RD であり、1 例のみシェーグレン症候群 (SS) であった。一方、1 ペア以下の 52 例では、12 例が IgG4-RD、1 例が SS、39 例がその他 (ワルチン腫瘍、好酸球性副鼻腔炎、悪性リンパ腫、固形癌など) であった。

②2 ペアの対称性腫脹の診断意義：2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹と最終診断の関係を表に示す。

表 涙腺・唾液腺腫脹数と最終診断

2 ペア以上の涙腺・唾液腺の腫脹	診断			計
		IgG4-RD	非 IgG4-RD	
あり	65	1	66	
なし	12	40	52	
計	75	43	118	

2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹（ミクリッツパターン）の IgG4-RD における感度は 84.4%，特異度は 97.6%，陽性的中率は 98.5%であった。

D. 考察

本邦における IgG4-RD の診断は原則，包括診断基準に従い，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行われている。特に IgG4-RD での罹患頻度が高い IgG4-DS（いわゆるミクリッツ病）と瘰癧病変（自己免疫性肺炎）の診断基準においては，病理組織学的な所見がなくても，特徴的な臨床像を重視し，診断可能な基準となっている。IgG4-DS の場合はミクリッツパターンであり，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，確定診断とされていた。しかしながら，逸話的ではあるが，非 IgG4-RD による涙腺・唾液腺病変においても，ミクリッツパターンを呈し，さらに高 IgG4 血症を伴う報告があり，実臨床において，特に悪性リンパ腫などの鑑別が病理組織診なしに行われることへの懸念が上げられている。

この点に関して，令和 2 年度の本報告書では当院での解析では IgG4-DS 改訂基準（2020）の特異度が高く，MALToMa を含む非 IgG4-RD が IgG4-RD と診断される例はなかったことを示した。今回は対象例をさらに拡大し，涙腺・唾液腺疾患を疑われ，エコー検査の対象となった症例における，ミクリッツパターンの診断意義を検証した。今回も臨床医の判断を golden standard として，対称性の涙腺・唾液腺腫脹数と最終診断を検討したところ，2 ペア以上のいわゆるミクリッツパターンであれば，98.5%の精度で IgG4-RD と診断されていることが確認され，さらに血清 IgG4 のデータが加味されることを考慮すると，臨床診断において改訂診断基準（2020）は十分な診断精度を有していると考えられた。ただし，IgG4-RD の ACR/EULAR 分類基準を策定する際に世界中から集められた IgG4-RD 類似症例（mimicker）324 例の中には，詳細は不明であるがミクリッツパターンを示す 32 例が含まれており，特に臨床像（発熱などの全身症状，短い罹病期間など）や検査データ（CRP 上昇など）に IgG4-RD らしくない点がみられる場合は，生検を施行し，病理裡組

織学的に悪性疾患などの除外を行うのが望ましい。これに関しては，ACR/EULAR 基準で採用されている除外基準を利用するのも適当である。

E. 結論

日常診療において，2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹（3 ヶ月以上）は IgG4-RD の診断を強く支持する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

永幡 研ほか. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における 2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹は IgG4 関連疾患の診断を支持するのか. 第 32 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会（札幌） 2022 年 9 月

G. 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