

## IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 改訂診断基準（2020）に関する研究 （IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会 報告）

分科会長 高橋裕樹 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科 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、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、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」（ミクリッツパターン）が採用されているが、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、後方視的ではあるが、涙腺・唾液腺病変を有する症例を集積し、包括診断基準、IgG4-DS 旧基準・改訂基準、および ACR/EULAR 分類基準と照合し、その精度を比較検討した。改訂基準（2020）の感度・特異度・陽性的中率は、生検施行例を対象にした場合、91.7%・100%・93.3%、さらにミクリッツパターンのみであっても、84.4%、97.6%、98.5%を示し、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」を含む改訂基準（2020）は臨床診断基準として適当であると考えられた。さらなる改善のためには、新たな画像診断の応用や生検部位の検討などを検討する必要がある。

### 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い病変の 1 つであり、また解剖学的特性から、しばしば自覚症状ともなり、IgG4-RD の早期診断につながることも多い病態である。特に両側涙腺・唾液腺の 2 組以上の持続性腫脹はミクリッツパターンとも呼称され、IgG4-DS に特徴的とされている。実際、エキスパートオピニオンの IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（以下、旧基準）、および IgG4-DS 改訂診断基準 2020（以下、改訂基準 2020）の 1 項目に採用され、高 IgG4 血症との併存が確認されれば、病理組織検査が未施行であっても IgG4-DS の診断が可能である。ただし、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、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、あるいは結核含む感染症が鑑別診断として上げられる。持続性（3 ヶ月以上）、対称性であることをもって、これら非 IgG4-RD を除外可能かどうかは検証が行われておらず、特に悪性腫瘍との鑑別に関しては懸念も指摘されている。そこで IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会（以下、当分科会）では日常診療に照らし合わせて、IgG4-DS 改訂診断基準（2020）が適切な感度・特異度をもって、IgG4-DS を含む涙腺・唾液腺病変の鑑別に有用であるかどうか、また、今後、臨床応用可能な画像診断などについても検討を行った。

### B. 研究方法

1) 主に札幌医科大学附属病院にて診療された涙腺・唾液腺病変を有する症例を対象に、IgG4-RD 包括診断基準（以下、CDC）、旧基準、改訂基準 2020、さらに ACR/EULAR 分類基準（2019）の感度・特異度などを解析した。  
2) 涙腺・唾液腺病変の診断における顎下腺超音波検

査（以下、エコー）の有用性を検討するため、多施設共同での前方視的研究を施行し、診断向上への寄与度を解析した。

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、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

- 1) 改定基準（2020）の検証
  - ① 2019 年 1 月から 2020 年 12 月までの 2 年間、涙腺・唾液腺病変のため、生検/摘出術が施行された 30 例を抽出し、病理所見（最終診断）を CDC、IgG4-DS 旧基準・改訂基準（2020）に照合し、感度、特異度、診

断効率（精度）を算出した。なお、最終診断は IgG4-DS 24 例、非 IgG4-DS 6 例（MALToma 2 例、顎下腺癌 1 例、耳下腺腫瘍 1 例、涙腺炎 1 例、顎下腺炎 1 例）であった。感度・特異度・精度は、CDC 100%・100%・100%、旧基準 79.2%・100%・83.2%、改訂基準（2020）91.7%・100%・93.3%であった。なお、ミクリツパターンを示し、かつ高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を示した 19 例は全て IgG4-RD と診断された。

② IgG4-RD の診療に習熟した担当医が IgG4-RD と診断した 49 例を対象に、CDC、旧基準・改訂基準 2020 に加え、ACR/EULAR 分類基準に照合し比較した。CDC では確診 30 例、准確診 4 例、疑診 12 例、その他 3 例と診断されたが、ACR/EULAR 分類基準スコア（20 点以上で診断可能）は、確診 38 点、准確診 20 点、疑診 25 点に相当した。旧基準・改訂基準（2020）に照らし合わせると、陽性率は 44.9%・61.2%であった。

③2017 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 例を抽出し、主治医判断を最終診断とし、「対称性の涙腺・唾液腺腫脹の存在（ミクリツパターン）」の感度・特異度・陽性的中率を評価した。2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹の 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。なお、悪性腫瘍例でミクリツパターンを示した症例はなかった。

2) IgG4-DS 診断における顎下腺エコー有用性の検討九州大学病院臨床倫理委員会承認下で九州大学口腔顎顔面病態学講座・顎顔面腫瘍制御学分野中心に施行中である。共同研究施設 5 施設、49 例を対象、顎下腺エコーの感度・特異度・正診率は 89.1%、75.0%、83.7%、高 IgG4 血症（135 mg/dL 以上）を加えると、89.1%、100%、91.8%と、特に特異度の上昇を認めた。

#### D. 考察

本邦における IgG4-RD の診断は原則、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行われている。特に IgG4-RD での罹患頻度が高い IgG4-DS と自己免疫性膵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、シェーグレン症候群から分離された最たる特徴がミクリツパターンであり、エキスパートオピニオンに従い、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・唾液腺病変においも、ミクリツパターンを呈し、さらに高 IgG4 血症を伴う報告が

ある (Ohta M, Surg Oncol 2015)。また、IgG4-RD の ACR/EULAR 分類基準を策定する際に世界中から収集された 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ツパターンを示す症例が約 1 割含まれていた (Wallace ZS. Ann Rheum Dis 2019)。

当分科会において、改定基準（2020）の検証を行うにあたって、特に、病理診断を伴わない、ミクリツパターンと血清所見（IgG4 135 mg/dL 以上）のみでの診断の確からしさ、特に悪性リンパ腫などが除外可能かどうかについて懸念が上げられていた。そこで、当初、前向きに涙腺・唾液腺病変をエントリーし、ミクリツパターンを呈する非 IgG4-RD の頻度などを解析することを予定したが、先行研究で行った札幌医科大学附属病院での検討でも症例数が稀少であることが推測された。このため、後方視的に涙腺・唾液腺病変を有する症例（生検施行例、あるいはエコー対象例）を抽出し、既存の診断・分類基準、および改定基準 2020 の有用性を検討した。いずれも、ミクリツパターンは IgG4-RD の診断において特異性の高さを示し、引き続き、診断基準の 1 項目として採用することが適当と思われた。ただし、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のは言うまでもない。今後、顎下腺エコーや [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT 検査の意義が確立することで、さらに非侵襲的に診断が可能になることを念頭に、診断基準の改定が必要である。

#### E. 結論

改訂基準 2020 の検証を後方視的に涙腺・唾液腺病変例を対象に施行し、感度・特異度・陽性的中率いずれも高いことを確認した。特に、改定基準において持続性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹と、高 IgG4 血症の組み合わせで IgG4-DS を診断することは診断基準として妥当であると判断した。また、より非侵襲的な診断方法として顎下腺エコーなどの他のモダリティの有用性についても検証中である。

#### F. 研究発表

なし

##### 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.

・Takano K, Kurose M, Kamekura R, Kanda M,

Yamamoto M, Takahashi H. Tubarial gland involvement in IgG4-related diseases. Acta Otolaryngol 142: 616-619, 2022.

## 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

森山雅文ほか. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性～Mimicker との鑑別～. 第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会 (金沢) 2023 年 3 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