

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和2年度～令和4年度）

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に関する研究 新たな唾液腺病変としての“耳管腺”の検討

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) を作成したが、従来の基準同様、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」が採用されている。同改訂基準は診断を簡便にしている一方、病理組織検査が必須になっていないことから、悪性疾患などの除外されない懸念が指摘されている。近年、耳管開口部に新たな唾液腺として、tubarial salivary gland (耳管腺) が注目されており、同部位が IgG4-RD における標的病変であれば、生検部位の可能性を含め診断に寄与する可能性が想定されたため、主に [¹⁸F] FDG PET/CT 検査での耳管腺集積を判定要素として、IgG4-RD との関連性、臨床的な意義について検討した。コントロールとした頭頸部疾患 (舌癌など) では耳管腺への集積はみられなかったが、涙腺・唾液腺病変を有する IgG4-RD では SUV-MAX が高く、集積ありの IgG4-RD では頭頸部病変の罹患数が多く、血清 IgG4 レベルが高いなど、活動性を反映している可能性が示唆された。また、同部位の生検にて IgG4 陽性細胞の浸潤を確認しており、耳管腺が IgG4-RD における病変部位の 1 つであると考えられた。今後、IgG4-RD 診断における生検部位候補・臨床的意義についてさらに検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の中で最も罹患頻度が高い病変の 1 つであり、またその解剖学的特性から腫脹が肉眼的・触診上発見されやすく、IgG4-RD の早期診断につながる場所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 (いわゆるミクリツパターン) は IgG4-DS に特徴的とされ、高 IgG4 血症との組み合わせで早期診断を可能としている。ただし、涙腺・唾液腺腫大を生じる疾患は IgG4-RD 以外にも知られており、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。特に病理組織学的検査は悪性疾患の除外に有用であり、従来、涙腺・大唾液腺をその対象としてきたが、IgG4-DS 改定基準 (2020) では口唇腺 (小唾液腺) も選択部位として採用した。

頭頸部の IgG4-RD では、唾液腺・涙腺が共通した標的臓器として想定されているが、近年、新たに唾液腺機能を有し、口腔乾燥症状との関連性が注目されている器官として、tubarial salivary gland (以下、耳管腺) がある。そこで、IgG4-DS においてこの耳管腺も病変として侵されている可能性が推測された。もしそうであれば、耳管腺病変が IgG4-RD での唾液腺機能低下の原因と関連し、また診断において新たな生検部位として考えられることから、IgG4-DS での耳管腺病変につ

いて検討した。

B. 研究方法

札幌医科大学附属病院にて 2009 年から 2020 年の間に IgG4-RD と診断され、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査の施行を受けた 48 例 (男性 27 例:女性 21 例, 平均 64 歳) を対象とした。耳管腺は鼻咽頭後外側壁の耳管開口部に位置しており、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査上、同部位での集積の有無、および両群での臨床的特徴などを検討した。また、コントロールとして 16 例 (甲状腺癌、舌癌など) においても解析を行った。

なお、IgG4-DS の改訂基準 (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 [¹⁸F] FDG PET/CT 検査における耳管腺への集積：耳管腺での SUV-Max はコントロールに比し、明らかに IgG4-RD において高値であり、その中でも、涙腺・唾液腺炎あり群がなし群に比べ、有意に耳管腺での SUV-Max が高値であった (4.54 vs 2.49, 図)。

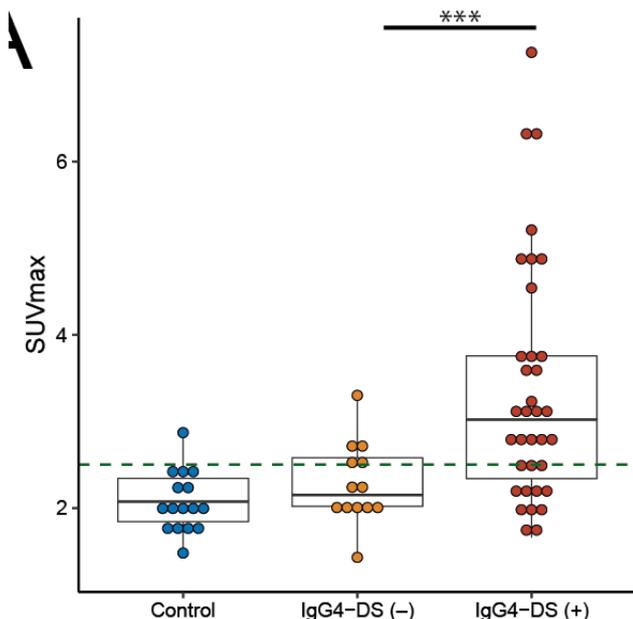


図 コントロール, および IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) の有無での耳管腺での SUV-Max の比較

② IgG4-RD における耳管腺への集積の有無による臨床的特徴の差異：集積あり群はなし群に比べ、若く (55 歳 vs 66 歳), 頭頸部病変の罹患数が多く (2 個 vs 1 個), 血清 IgG4 レベルが高かった (890 mg/dL vs 489 mg/dL)。

③ 耳管腺病変の病理組織学的検査：耳管腺部位の腫脹を認めた症例での生検において、IgG4 陽性細胞の著明な浸潤 (>10 個/HPF, IgG4/IgG 陽性細胞比 >40%) を認めた。

D. 考察

本邦における IgG4-RD の診断は原則、包括診断基準に照らし合わせ、条件を満足し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るが、稀に非 IgG4-RD 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る。従って、改定基準 (2020) においては、「～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」と明記されている。今回の IgG4-RD における耳管腺病変の検討により、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査における耳管腺への集積は頭頸部の IgG4 関連病変の存在を示唆することから、IgG4-DS の診断に有用な情報を提供するものと考えられた。また、同部位の生検は耳鼻咽喉科医であれば通常の診療範囲内で施行可能であることから、より容易なアプローチにより病理組織学的な所見を入手可能となることが期待できる。

本研究から IgG4-RD における耳管腺病変の意義を考察する上でのリミテーションとしては、症例数が少なく、特にコントロールが限定されており、特異度に関してはさらなる検討が必要である。また、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査は保険診療では適用外であり、診断基準への採用に関しては汎用性の面から、まだ困難であると考えられたが、IgG4-RD の診断や疾患活動性・罹患臓器の評価における [¹⁸F] FDG PET/CT 検査の有用性は認識されつつあり、今後の臨床応用を期待したい。

E. 結論

新たに発見された耳管腺は、IgG4-RD においても標的臓器の 1 つと想定され、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査での同部位への集積は診断のみならず、疾患活動性を反映している可能性が示唆された。また、新たな生検部位として選択可能であることが期待され、今後、非特異的病変の有無、臨床的意義についての検討が望まれる

F. 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 [¹⁸F] 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.

高野賢一ほか. IgG4 関連疾患における Tubarial

glands の臨床的意義. 第 30 回日本シェーグレン症候
群学会 (金沢), 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