

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18727

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）The diagnostic utility of submandibular gland sonography in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis

研究代表者

伊東 美穂 (Ito, Miho)

九州大学・歯学研究院・共同研究員

研究者番号：20778857

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：IgG4関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の確定診断には、悪性腫瘍との鑑別を目的に顎下腺を全摘出されることも多く、顔面神経障害などの合併症が生じることがある。また、再発も多いことから長期経過を診る必要であり、繰り返し実施可能で非侵襲性の検査が求められている。そこで我々は非侵襲性の顎下腺超音波検査に着目し、IgG4-DSの診断と予後判定法の確立を目的に多施設前向き研究を行った。当科を含めた5施設で検証したところ、IgG4-DSの診断に極めて有用であり、診断基準への適応も期待されることが示唆された。現在、施設間のバイアスを考慮して、セントラルレビューを協力施設を追加して遂行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により顎下腺超音波検査という簡便、非侵襲的、高感度、かつ再現性のある検査方法が確立できれば、歯科発症で診断基準が改定され、再燃しやすいIgG4-DSの予後判定も可能となり、今後も歯科医師がIgG4-DSの診療に積極的に参加することが可能となり、さらには患者本人のQOLの向上が多いに期待できる。

研究成果の概要（英文）：IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (IgG4-DS) is characterized by elevated serum IgG4 levels and significant infiltration of IgG4-positive plasma cells along with fibrosis in the affected glands. Although diagnosis typically requires a tissue biopsy, it may lead to complications such as nerve palsy, sialocele, and wound infection. In this study, we focused on submandibular gland (SMG) sonography as a non-invasive diagnostic tool for IgG4-DS and conducted a multi-center prospective study to revise its diagnostic criteria. Considering the result of our research, SMG sonography is a useful tool for the diagnosis of IgG4-DS, especially when combined with serologic analysis, and could adapt to the diagnostic criteria of IgG4-DS. However, it is still necessary to verify the utility of SMG sonography with an increasing number of cases through a central review composed of several radiologists to eliminate inter-facility diagnostic bias.

研究分野：口腔外科

キーワード：IgG4関連涙腺・唾液腺炎 顎下腺超音波検査 多施設前向き研究

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の診断には、本邦から提唱された「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「臓器特異的診断基準」を組み合わせ用いられている (Mod Rheumatol 2012)。近年、IgG4-RD に対する認知度が高まるとともに「血清 IgG4 高値」のみで診断が下されるケースが散見される。しかしながら、悪性腫瘍 (がん、悪性リンパ腫) やキャッスルマン病は『血清 IgG4 高値』を示すこともあり、IgG4-RD の確定診断には病変局所の組織生検による病理診断が重要であることが再認識されている。IgG4-RD の 1 つである IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) を疑う場合、腫瘍との鑑別も考慮して、唾液腺 (特に好発部位である顎下腺) を全摘出することも多く、唾液分泌機能の低下や顔面神経障害などの合併症が生じることがある。我々は、以前から IgG4-DS の診断に対してより低侵襲な手技として、顎下腺部分生検や口唇腺生検の有用性について報告してきたが、全身状態や生検に対する同意が得られず、生検自体が困難な症例も認められる。そこで非侵襲性の新たな診断方法として超音波検査に注目し、その診断能について検討し、現行の診断基準への適応について検証を行った。その結果、IgG4-DS の診断における非侵襲性の超音波検査は極めて有用 (図 1) であり、現行の診断基準の診断項目としても十分に適応できることが示唆された。

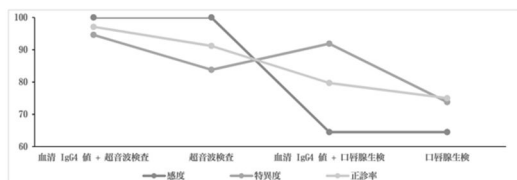


図 1. IgG4-DS 診断基準への適応能の比較  
顎下腺超音波検査と口唇腺生検が IgG4-DS 臓器特異的診断基準へ適応できるか検討した結果、顎下腺超音波検査に血清 IgG4 値を組み合わせた場合は、感度・特異度・正診率とも90%を超える非常に高い診断能となった。

しかしながら、超音波検査を診断項目として採用するには、更なる前向き多施設研究が必要である。そこで本研究では、顎下腺超音波検査の特徴的所見を明記したプロトコールを作成して、評価方法を施設間で統一し、IgG4-DS 患者の診断における多施設研究を行うこととした

### 2. 研究の目的

本研究は、非侵襲的で繰り返し使用できる顎下腺超音波検査に着目し、IgG4-DS の診断および予後判定法の確立を目的に、多施設で前向きに検証を行う

### 3. 研究の方法

多施設施設での検討の上で、下記の研究項目を行った。

1. 患者データの収集 (臨床所見、病理学的所見、画像所見) <2020~2021 年度>  
参加施設において、IgG4-DS 患者に加え、涙腺・唾液腺病変を持たない IgG4-RD 患者、最終診断で IgG4-RD の診断に至らなかった患者 (シェーグレン症候群 (SS) や悪性リンパ腫など) を対象とし、調査票を用いて以下の項目を前向きに収集。

- 1) 年齢・性別
- 2) 初診時臨床所見 (既往歴、アレルギーの有無、家族歴等)
- 3) 発症・診断時期
- 4) 最終診断
- 5) 罹患臓器 (部位、臓器数)
- 6) 合併症
- 7) 血液検査 (IgG、IgG4、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核抗体、LDH、sIL-2 など)
- 8) 病理所見 (IgG4 陽性細胞数 (個)、IgG4/IgG 率 (%)、免疫組織化学染色)
- 9) 顎下腺超音波検査所見
- 10) その他の画像所見 (CT、MRI、PDG-PET など)

2. 顎下腺超音波検査の診断能の検討 (多施設からのデータ解析) <2022 年度以降>

超音波検査にて IgG4-DS の顎下腺に特徴的な「血流豊富な結節状の低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状の低エコー」を認めた場合に陽性 (図 2)

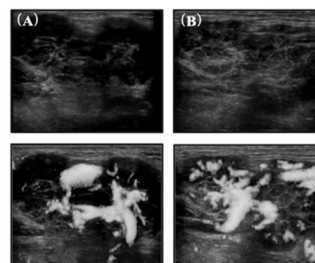


図 2. IgG4-DS の顎下腺超音波検査所見  
「(A) 血流豊富な結節状の低エコー」または  
「(B) 深部にしたがって正常像に移行する網状の低エコー」を認めた場合に陽性とする。

とし、以下の項目を検討する。

・最終臨床診断 (病理組織検査) をゴールドスタンダードとした場合の顎下腺超音波検査

の感度、特異度、および正診率を算出。

・顎下腺超音波検査を臓器特異的診断基準の診断項目の 1 つである病理検査の代わりに取り入れた (血清 IgG4 の結果と組み合わせた) 場合の感度、特異度、および正診率の算出。

3. 顎下腺超音波検査所見と病態の再燃・進展の有無の比較検討 <2022 年度以降>

顎下腺超音波検査が再燃や治療予後のモニタリングに有用かを検討するため、IgG4-DS 患者における顎下腺超音波所見と再燃の有無または IgG4-RD の活動性評価指数である Responder

Index (RI) との関連について検討する。さらに、顎下腺生検組織を用いて、免疫細胞(ヘルパーT細胞やマクロファージ)の発現とサブセット解析を行い、IgG4-RD の病態と超音波像との関連を検討。

#### 4. 研究成果

IgG4-DS の診断における顎下腺超音波検査は、血清 IgG4 を加えると当科単独での検討結果同様に、診断能は著明に向上した(図3)。ただし、顎下腺超音波検査が偽陽性や偽陰性の症例が、施設間で偏りを示したことから(図4)、今後は施設間(画像診断医)のバイアスを排除するために、複数の画像診断医による中央診断とさらなる症例の蓄積を行うことが必要である。

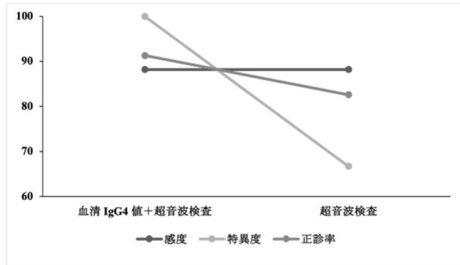


図3. 多施設におけるIgG4-DS臓器特異的診断基準への適応能の比較

患者情報				顎下腺超音波検査情報				病理情報						
症例番号	年齢(歳)	性別	施設	検査結果	結果	結果	結果	年齢(歳)	性別	施設	結果			
1	59	男	施設A	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A	陽性	44	男	施設B	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A	
2	78	女		IgG4陽性(高濃度)	陽性	A	陽性	25	71		女	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A,B
3	65	女		IgG4陽性(高濃度)	陽性	A	陽性	29	73		男	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A,B
4	64	男		IgG4陽性(高濃度)	陽性	B	陽性	27	83		女	IgG4陽性(高濃度)	陽性	B
5	57	男		IgG4陽性(高濃度)	陽性	A	陽性	28	55		女	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A,B
6	72	男		IgG4陽性(高濃度)	陽性	A,B	陽性	29	59		男	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A,B
7	43	男		システリン検査	陽性	B	陽性	30	60		女	陽性	A,B	
8	55	女		システリン検査	陽性	陽性	陽性	31	81		女	陽性	A,B	
9	27	男		システリン検査	陽性	陽性	陽性	32	79		女	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A
10	62	女		陽性	A	陽性	陽性	33	74		女	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A
11	59	女	陽性	A	陽性	陽性	34	83	女	IgG4陽性(高濃度)	陽性	B		
12	74	女	陽性	陽性	陽性	陽性	35	86	女	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A		
13	52	男	システリン検査	陽性	陽性	陽性	36	53	男	IgG4陽性(高濃度)	陽性	A		
14	74	男	免疫細胞検査	陽性	陽性	陽性	37	55	男	IgG4陽性(高濃度)	陽性	B		
15	71	男	ANA検査(陽性)	陽性	陽性	陽性	38	—	—	陽性	A,B			
16	72	女	心臓超音波検査	陽性	陽性	陽性	39	82	1	陽性	B			
17	68	男	免疫細胞検査	陽性	陽性	陽性	40	68	2	陽性	A			
18	75	女	システリン検査	陽性	A,B	陽性	41	85	2	陽性	A,B			
19	72	男	免疫細胞検査	陽性	A	陽性	42	72	1	陽性	A,B			
20	76	男	免疫細胞検査	陽性	A	陽性	43	85	2	陽性	A,B			
21	58	男	陽性	陽性	陽性	陽性	44	82	2	陽性	B			
22	72	男	陽性	B	陽性	陽性	45	57	2	陽性	A			
23	43	女	陽性	A	陽性	陽性	46	79	2	陽性	A,B			

図4. 多施設における診断状況(調査票より抜粋)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akira Chinju, Masafumi Moriyama, Noriko Kakizoe-Ishiguro, Hu Chen, Yuka Miyahara, A. S. M. Rafiul Haque, Katsuhiko Furusho, Mizuki Sakamoto, Kazuki Kai, Kotono Kibe, Sachiko Hatakeyama-Furukawa, Miho Ito-Ohta, Takashi Maehara, Seiji Nakamura	4. 巻 0
2. 論文標題 CD163+ M2 Macrophages Promote Fibrosis in IgG4-Related Disease Via Toll-Like Receptor 7/Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4/NF- B Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & rheumatology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 坂本瑞樹、森山雅文、清水真弓、緒方謙一、石黒乃理子、鎮守晃、太田美穂、中村誠司	4. 巻 26
2. 論文標題 シェーグレン症候群患者におけるM3 型ムスカリン受容体アゴニスト長期投与による治療効果の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 77-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6014/jjsom.26.77	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 森山 雅文、坂本 瑞樹、亀倉 隆太、坪井 洋人、折口 智樹、土橋 浩章、佐藤 康晴、高橋 裕樹、中村 誠司
2. 発表標題 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)
3. 学会等名 第14回日本IgG4関連疾患学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本 瑞樹、森山 雅文、清水 真弓、鎮守 晃、宗村 龍佑、前原 隆、緒方 謙一、太田 美穂、石黒 乃里子、松村 万由、中村 誠司
2. 発表標題 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についての多施設研究 ~診断基準の改訂に向けて~
3. 学会等名 第75回 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森山雅文、石黒乃理子、鎮守晃、坂本瑞樹、古庄克宏、太田美穂、望月敬太、宗村龍祐、前原隆、中村誠司
2. 発表標題 Toll様受容体7(TLR7)に着目したIgG4関連疾患モデルマウスの樹立
3. 学会等名 第65回 (公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎮守晃、森山雅文、柿添乃理子、古庄克宏、前原隆、伊東美穂、坂本瑞樹、望月敬太、宗村 龍祐、中村誠司
2. 発表標題 IgG4関連疾患においてTLR7はIRAK4/NF Bシグナルを介して線維化を惹起する
3. 学会等名 第65回 (公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akira Chinju, Masafumi Moriyama, Noriko Ishiguro, Miho Ohta, Takashi Maehara, Akihiko Tanaka, Mizuki Sakamoto, Haque A.S.M. Rafiul, Keita Mochizuki, Yuko Ono, Ryusuke Munemura, Jun-Nosuke Hayashida, Seiji Nakamura
2. 発表標題 IL-1 inducing inflammation by CD163+ M2 macrophages contributes to the fibrosis of IgG4-related disease via TLR7/IRAK4/NFkB signaling.
3. 学会等名 Oral Bioscience & OBT Research Center Joint International Symposium 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------