

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年4月26日現在

機関番号：17301
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2012
課題番号：23792147
研究課題名（和文）MRI および超音波診断を用いた IgG4 関連疾患唾液腺の診断・治療効果判定基準
研究課題名（英文）IgG4-related disease: Ultrasonography and MRI of the salivary gland for diagnosis and monitoring the efficacy of treatment
研究代表者 高木 幸則(TAKAGI YUKINORI) 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教 研究者番号:30295084

研究成果の概要（和文）：

超音波診断は IgG4 関連ミクリッツ病の腺組織で起こっている変化やステロイド治療による腺組織の回復過程を MRI に比べ、より鋭敏に捉えることができた。したがって、超音波診断は簡便、安価で、非侵襲的画像検査法として、同疾患の診断や治療効果の判定に有用であると考えられた。また、治療途中で、しばしば再燃することが報告されている同疾患の治療後のフォローアップに関しても、現時点で最も適した画像検査法と考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Ultrasonography was able to catch more sensitively the parenchymal change and recovery process of salivary gland by corticosteroid treatment compared with MRI. Therefore, it was thought that the ultrasonography was useful to diagnosis and monitoring the efficacy of treatment as an easy to use and inexpensive and noninvasive imaging method. Moreover, it was considered that the ultrasonography was most suitable imaging method at present about the follow-up in the treatment period of the disease, it has been reported that often being revived.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科、細目：歯学、病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：IgG4 関連疾患、唾液腺、MRI、超音波、シェーグレン症候群

1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連唾液腺疾患は、両側性、持続性の涙腺、唾液腺腫脹を呈する疾患であり、これまでの長い間その病理組織学的同一性から Sjögren 症候群の一亜型と考えられてきた。しかしながら、最近では、以下のような特徴から Sjögren 症候群とは異なる疾患として分類され

ている。

	IgG4 関連唾液腺疾患	Sjögren 症候群
腺腫脹	持続性	反復性、自然消退
唾液分泌障害	なし、または軽度	あり
生検病理像	IgG4 陽性形質細胞浸潤著明 ならびに線維化	IgG4 陽性形質細胞浸潤はほとんど認めない
性差	男性に多い	女性に多い
SS-A/SS-B 抗体	ほとんど陰性	陽性率:SS-A(~70%)/SS-B(~30%)
血清 IgG4	著明に高値(~30%)	基準値内~軽度上昇(4~8%)
ステロイド反応性	非常に良好	乏しい

現時点のコンセンサスとしては、IgG4 関連疾患の診断には 1)血清中の IgG4 上昇と 2)生検病

理所見として IgG4 陽性形質細胞浸潤を確認することが必須とされている。しかしながら生検がしづらい臓器も多い。例えば IgG4 関連疾患として挙げられている自己免疫性膵炎や後腹膜線維症においては、明らかに生検可能な対象とは認め難い。唾液腺の生検も同様である。顎下腺が腫脹する症例が多いので、耳下腺よりも術式上安易であるとはいいながら、やはり唾液腺は生検をする際に患者の同意が得にくい臓器である。それでは口唇腺があるではないかと言われそうだが、口唇腺の腫脹はほとんど見られないのであるから、それを生検の対象とするのはいかなものかという意見も学会では多い。さらに、症状軽減にはステロイドが有効であることが分かっているため、なおさら生検は患者に強く勧めにくい。

Sjögren 症候群と比較すると IgG4 関連疾患における唾液腺変化の特徴は (a)腺の腫脹、(b)唾液分泌障害、(c)形質細胞ならびにリンパ球の著明な浸潤、および (d)腺の線維化である。これらの唾液腺の変化は、超音波検査と MRI によって捉えることができると考えている(下表)。すなわち、唾液腺の腫脹は炎症性変化によるものか、あるいは腫瘍性変化によるものかについては、T1/脂肪抑制 T2 強調像で判断できるし(AJR Am J Roentgenol 175:829-34,2000)、唾液分泌障害は拡散強調 MR イメージングで評価可能である(AJR Am J Roentgenol 178:959-65,2002)。さらに形質細胞/リンパ球の浸潤は、Sjögren 症候群とは明らかに異なる所見として超音波画像上捉えることができるかもしれない(Ann Rheum Dis 69:1321-4,2010)。また、IgG4 関連疾患の特徴の一つである線維化は T1/脂肪抑制 T2 強調像にて唾液腺実質のびまん性信号低下として捉えられる可能性がある(Am J Surg Pathol 29:783-91,2005)。MR イメージングを使えば、脂肪変性の有無によって、Sjögren 症候群との鑑別ができるはずである(AJNR Am J Neuroradiol 26:1207-14,2005)。

	唾液腺の変化	想定される画像検査
(a)	腫脹	T1/脂肪抑制 T2 強調 MR イメージング
(b)	分泌障害	拡散強調 MR イメージング
(c)	形質細胞/リンパ球浸潤	超音波および脂肪抑制 T2 強調マイクロ MR イメージング
(d)	線維化	T1/脂肪抑制 T2 強調 MR イメージングおよび拡散強調 MR イメージング

2. 研究の目的

こうした唾液腺の変化を非侵襲的な画像検査によって捉えることができれば、生検という極めて

侵襲的な検査法に頼らなくても診断が可能になり、したがってまた患者の負担も少なくて済むであろう。本研究ではさらに踏み込んで、得られた画像所見ならびに血清中の IgG4 値を基に、疾患の重症度評価も行う予定である。併せて、ステロイドによる治療後の血清中 IgG4 値の変化と画像所見の変化との相関を比較検討し、治療効果判定や定期的フォローアップに適した画像検査法を決定したい。したがって、本研究の目的は、IgG4 関連疾患の診断と治療効果判定における超音波や MRI の有用性を検証し、最終的にはこれから見直されるであろう診断基準にこれらの画像検査を組み込むための基礎データとすることである。

IgG4 関連疾患は、臨床像についての解析は進んでいるが、病因、病態についてはまだ、不明な点も多く、また、Sjögren 症候群との鑑別が重要となってくる唾液腺の画像所見についての報告はほとんどなされていない。一方では、IgG4 関連疾患はステロイドが奏功すると報告されているが、改善の有無また改善の程度を評価するためには臨床症状や血清学的数値をベースにする以外に方法はない。

本研究により、IgG4 関連疾患患者の唾液腺の病態についての理解が超音波診断や MR イメージングを用いることでより一層進むと期待される。その結果、IgG4 関連疾患の診断や治療効果判定、そして患者予後の推定に貢献すると確信している。現時点では、IgG4 関連疾患の診断は血清や生検組織の病理所見に依存しているが、しかしながら、Sjögren 症候群における診断基準では、非常に高い診断精度があると報告されているにも拘らず、唾液腺造影法や超音波検査、最近では MR イメージングを用いた診断法が、診断基準策定の際に軽視されるか、ほとんど考慮されなかったために、現在診断基準そのものに曖昧さが残り、幾度にも亘っての改訂を余儀なくされている。これから IgG4 関連疾患の診断・治療はますます進歩していくであろう。今 IgG4 関連疾患の診断基準策定は、その端緒についたばかりである。この時機に臨み、後顧の憂いをなくすためにも、画像診断の必要性を確認し、IgG4 関連疾患診断基準の中に、非侵襲的かつ正確な画像診断を組み込むことは、重要なことと考える。

3. 研究の方法

IgG4 関連疾患が疑われる患者を対象として、画像診断の有用性を評価したいと考えている。その為には、臨床症状をはじめとして、血清学的検査ならびに生検病理所見の結果、およびステロイド治療による症状ならびに画像所見の変化等、多角的かつ包括的な検討が必要となる。このため、他科、特に第一内科との共同歩調は欠かせない。また、長期的治療の為、研究を 23～24 年を通じて実施する計画としている。

(平成 23～24 年度)

長崎大学病院第一内科を受診した患者のうち、IgG4 関連疾患あるいは Sjögren 症候群が疑われた一連の患者すべてを研究対象とする。これらの患者に対し、以下の検査を実施する。

(1) 血清学的検査 (IgG4, SS-A/SS-B を含む)

IgG4 は 135mg/dl 以上を陽性とする

(2) 口唇腺生検

H&E 染色および IgG4 抗体免疫組織染色

(3) サクソンテスト

2g/2min 以下を陽性とする

(4) 超音波画像検査

B モードにて両側耳下腺、顎下腺の 4 腺を評価する

(Ann Rheum Dis 69:1321-4,2010)

(5) MR イメージング (耳下腺、顎下腺、涙腺)

耳下腺、顎下腺については全 4 腺を対象として、異常所見につき 1 点を加算する MR スコアシステムを活用して評価する

(1)、(2)については第一内科にて、その他の検査項目については歯科放射線科にて実施する。

検査結果は IgG4 関連疾患診断基準案(Ann Rheum Dis 68:1310-5,2009)およびヨーロッパ・アメリカ合同改訂分類 Sjögren 症候群診断基準(Ann Rheum Dis 61:554-8,2002)に照らし

合わせ、患者を以下の 3 群に分類する。

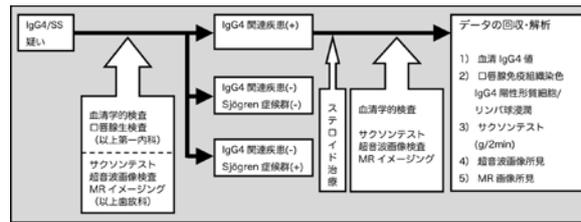
a) IgG4 関連疾患陽性群

b) IgG4 関連疾患陰性/Sjögren 症候群陰性群

c) IgG4 関連疾患陰性/Sjögren 症候群陽性群

上記検査の手順および IgG4 関連疾患患者に対してのステロイド治療(第一内科にて行う)のプロトコールについて、以下のフローチャートに示

す。



以下の項目についてデータが取りまとめられるように配慮する。

(1) IgG4 関連疾患患者に特徴的画像所見は何か？

所見については耳下腺、顎下腺および涙腺ごとにまとめること。

(2) それらの所見を Sjögren 症候群のそれと異なる点は何か？

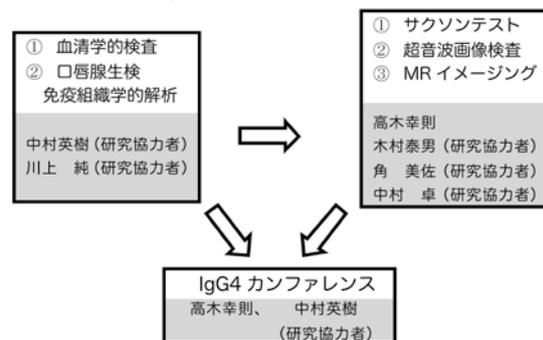
およびその病理組織学的背景は何か？

(3) 唾液腺における IgG4 関連疾患の重症度の画像診断学的基準は何か？

(4) ステロイド治療の効果は画像的にどう反映されるか？また、その改善度をはかる目安は何か？

(5) 画像所見からステロイドに対する反応性、また、患者予後の推定が可能か？

研究(支援)体制を下のフローチャートに示す。また1ヶ月に1回程度のカンファレンスを持ち、検査方法の調整、検査結果の解析法について逐次、改善して行く予定である。なお、検査は第一内科における検査を先に実施し、その後、歯科放射線科におけるサクソンテストおよび画像検査の順とする。



最後に平成 23～24 年度の成果をまとめ、第 22 回日本シェーグレン症候群学会で報告を行う。

4. 研究成果

当院においてIgG4関連ミクリッツ病と診断された10名の患者に対し、涙腺および唾液腺のMRIならびに超音波診断を実施した。また、ステロイド治療経過中に再度同検査を施行し、画像所見と血清IgG4値の推移を比較した。本症例群では、涙腺、唾液腺のうち、最も罹患率の高い組織は顎下腺で、次いで涙腺、耳下腺、舌下腺の順であった。超音波診断はそれら組織での変化をMRIに比べ、より鋭敏に捉えることができ、大きく3つのパターン(①打抜き状②隔壁状③石けん泡状)に分類可能であった。また、ステロイド治療による血清IgG4値の低下に伴って、腺組織の正常な内部構造への回復過程を明瞭に捉えることができた。ただし、顎下腺において高率に認められた石けん泡状のパターンを呈した症例のほとんどは、腫大は減少するものの、十分な内部構造の回復を確認することができなかった。また、回復を認めた症例においても、依然として血清IgG4値が境界値を越えている症例が多数見られ、その減少にはかなりの期間を要することが判明した。MRIでは、腺腫大の減少を客観的に捉えることは可能であったが、腺自体の信号変化は非特異的なものであった。これまでの研究成果より、超音波診断は簡便、安価で、非侵襲的画像検査法として、IgG4関連ミクリッツ病の診断に有用であると認識される。また、IgG4関連疾患にはステロイドが奏功するが、治療途中で、しばしば再燃することも報告されており、治療効果の判定やその後のフォローアップに関しても、現時点で最も適した画像検査法と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計1件)

高木幸則, 中村英樹, 折口智樹, 宮下腸一朗, 川上純, 中村卓
IgG4関連ミクリッツ病における超音波画像診断の有用性
第20回日本シェーグレン症候群学会(金沢)プログラム・抄録集, P72, 2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 幸則 (TAKAGI YUKINORI)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号: 30295084

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし