

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670869

研究課題名(和文) IgG4 関連疾患の診断における唾液腺検査の有用性の検討

研究課題名(英文) The diagnostic utility of salivary examination in IgG4-related disease

研究代表者

中村 誠司 (Nakamura, Seiji)

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号：60189040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)： IgG4関連疾患の確定診断のためには病理診断が重要であるが、深部組織では施行が困難であり、診断に苦慮することも少なくない。そこで本研究では、採取がより容易で侵襲が少ない口唇腺生検の有用性について検討を行った。IgG4-RDを疑った64例で口唇腺生検を施行したところ、感度・特異度・正確度はそれぞれ、55.6%、100.0%、68.8%であった。さらに、大唾液腺に病変を認めない患者で口唇腺生検で陽性になった血清IgG4値が有意に高く、罹患臓器数も有意に多かった。以上より、血清IgG4値や罹患臓器数などの他の臨床所見を組み合わせることで、口唇腺生検は診断に有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)： For the definitive diagnosis of IgG4-related disease (IgG4-RD), biopsies of local lesions are recommended so as to exclude other diseases. However, performing biopsies of underlying organs is technically difficult. In this study, we examined the diagnostic utility of labial salivary gland (LSG) biopsy as a less invasive procedure. Sixty-four patients with suspected IgG4-RD by clinical findings or high serum IgG4 underwent LSG biopsy. The sensitivity, specificity, and accuracy of LSG biopsy were 55.6%, 100.0%, and 68.8%, respectively. In the IgG4-RD patients without lesions of salivary glands, the mean number of affected organs and serum IgG4 in the positive cases for LSG biopsy were significantly higher than in the negative cases. These results suggest that LSG biopsy combined with clinical findings, including serum IgG4 and number of affected organs, may contribute towards a diagnosis of IgG4-RD patients with affected underlying organs.

研究分野：口腔外科学

キーワード：IgG4関連疾患 口唇腺生検 診断能 血清IgG4値

1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と罹患臓器における著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤や線維化を伴う腫脹を特徴とする、本邦から提唱された新たな全身性疾患概念である。複数の臓器に同時または異時的に多発性に病変を生じ、高頻度に再燃するため根本的な治療が難しい。

IgG4-RD の確定診断には、2011 年に厚生労働省難治性疾患克服研究事業により世界で初めて作成された「IgG4 関連疾患包括診断基準」が用いられている。それによれば、主要 3 項目：特徴的な腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を単一もしくは複数の臓器に認める、

高 IgG4 血症を認める (血清 IgG4 濃度 135mg/dL 以上)、組織所見で著明なリンパ形質細胞浸潤と線維化を認め、IgG4 陽性形質細胞が 10 個/強拡大視野 (high power field: HPF) を超え、かつ IgG4/IgG (CD138) 比 40% 以上である、の全てを満たすものを確定診断群、

の 2 項目を満たすものを準確定群、の 2 項目を満たすものを疑診群としている。さらに各臓器別の「臓器特異的診断基準」も作成されてきており、特に「IgG4 関連疾患包括診断基準」で準確定および疑診の場合には併用することになっている。いずれにしても、確定診断を得るためには、項目の病変局所の組織所見が必要であるが、膵臓や後腹膜などの深部組織のみに病変を認める症例では生検施行が困難であり、診断に苦慮することも少なくない。

2. 研究の目的

IgG4-RD が全身性疾患であることを考慮して、組織採取がより容易かつ確実に侵襲が少ない口唇腺 (labial salivary gland: LSG) 生検を深部組織の病理診断として代用できないかという考えに至った。そこで本研究では、LSG 生検が IgG4-RD、特に深部組織のみに病変を認める症例の診断に有用かどうかを検討するため、診断能および臨床的・病理組織学的所見の比較検討を行った。

3. 研究の方法

平成 20 年から平成 27 年に九州大学病院顎顔面口腔外科を受診し、臨床所見、画像検査 (CT やエコー検査)、血清 IgG4 高値などにより IgG4-RD を疑い、当科にて LSG 生検を施行した 64 例 (男性 29 例、女性 35 例、平均年齢: 64.0 ± 11.1 歳) を対象とした。IgG4 陽性率は、強拡大 5 視野で IgG4 陽性細胞と CD138 陽性細胞をそれぞれ計測し、各視野の IgG4 陽性細胞を CD138 陽性細胞で除したものを平均した。また、IgG4 陽性細胞数は、強拡大 5 視野で IgG4 陽性細胞を計測して平均した。

なお、陽性細胞は、オールインワン蛍光顕微鏡 BZ-9000 シリーズ (キーエンス) を用いて撮影、記録した。

4. 研究成果

LSG 生検の診断能の検討

IgG4-RD を疑い、当科にて LSG 生検を施行した 64 例を対象とした。まず、「IgG4 関連疾患包括診断基準」および「IgG4 関連ミクリッツ病診断基準」に基づき確定診断を得た IgG4-RD 群 45 例を、大唾液腺病変を伴う患者 IgG4-RD S (+) 27 例と、大唾液腺病変は伴わずにその他の臓器に病変を認める患者 IgG4-RD S (-) 18 例の 2 群に分けて検討を行った。非 IgG4-RD 群 19 例の最終診断は、SS 10 例、SS 疑い 5 例、悪性リンパ腫 2 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 1 例、ワルチン腫瘍 1 例であった (図 1)。

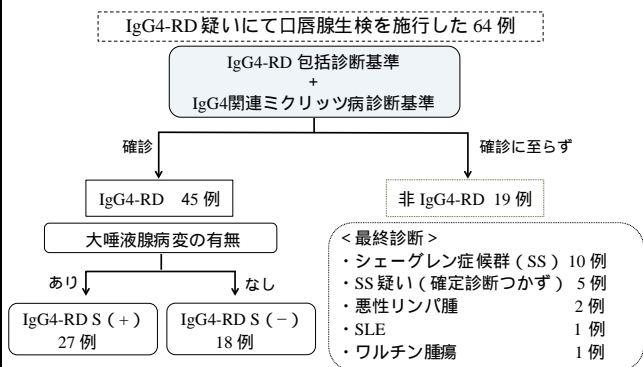


図 1. IgG4-RD 患者の分類ツリー

次に、IgG4-RD 群および非 IgG4-RD 群における LSG 生検の診断能を比較検討した。LSG 生検結果と最終診断を比較したものを表 1 に示す。組織における IgG4 陽性率 (IgG4 陽性細胞数/CD138 陽性細胞数 × 100) が 40% 以上かつ IgG4 陽性細胞数が 10 (/HPF) 以上認めるものを、LSG 生検陽性とした。IgG4-RD 群では 45 例中 25 例が陽性 (感度 55.6%)、非 IgG4-RD 群では 19 例全てが陰性 (特異度 100.0%)、正診率は 68.8% であった (表 1)。

		IgG4-RD (45 例)	非 IgG4-RD (19 例)
LSG 生検結果	陽性	25 例	0 例
	陰性	20 例	19 例

表 1. LSG 生検結果と最終診断

LSG の IgG4 陽性率および陽性細胞数と診断との関連

診断における LSG の IgG4 陽性率および陽性細胞数計測の有用性を、非 IgG4-RD 群の症例数をさらに増やして検討した。まず、LSG の診断別 IgG4 陽性率を図 2 に示す。LSG 生検の結果で、組織における IgG4 陽性率が 40% を基準とすると、IgG4-RD 群では基準を満たす症例が非 IgG4-RD 群と比較して有意に多かった。一方で、非 IgG4-RD 群では全ての症例において基準を満たさなかった。

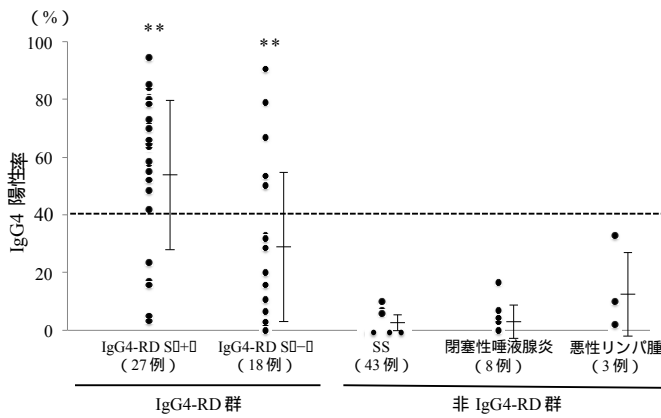


図 2. LSG における IgG4 陽性率

次に、LSG の IgG4 陽性細胞数を診断別に検討した。図 3 のように、LSG 生検の結果では、組織における IgG4 陽性細胞数が 10 ( /HPF ) を基準とすると、IgG4-RD 群では基準を満たす症例が非 IgG4-RD 群と比較して有意に多かった。一方で、SS および閉塞性唾液腺炎群では全ての症例において基準を満たさなかった。しかし、大唾液腺に病変を伴う節外性の悪性リンパ腫 2 例 ( 66.7% ) は、基準を満たした ( 矢印 )。

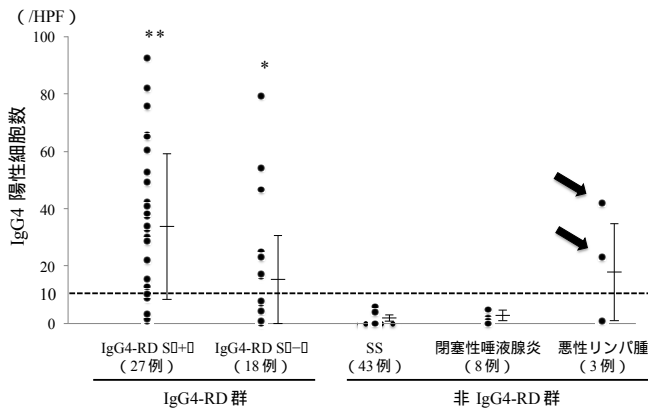


図 3. LSG における IgG4 陽性細胞数

最後に、LSG における IgG4 陽性率および陽性細胞数をあわせて、確定診断と比較を行った。LSG 生検の結果で、IgG4-RD 群の症例のみが、組織における IgG4 陽性率が 40% 以上かつ IgG4 陽性細胞数が 10 ( /HPF ) 以上の基準を満たした。

### 臨床所見との比較

#### (1) 大唾液腺病変の有無による検討

次に、IgG4-RD 群を大唾液腺病変の有無により IgG4-RD 群を 2 群に分け、各群の臨床所見を比較したものを表 2 に示す。大唾液腺病変を伴う IgG4-RD S ( + ) 群 27 例と、大唾液腺病変を伴わない IgG4-RD S ( - ) 群 18 例の間で平均年齢、性別および血清 IgG4 値に有意な差は認められなかった。しかし、IgG4-RD S ( + ) 群では、IgG4-RD S ( - ) 群と比較して、有意に平均罹患臓器数が多く、アレルギー疾患を高頻度に認め、LSG 生検陽性の割合が高かった。中でも、LSG 生検陽性の割合は、

IgG4-RD S ( - ) 群では 18 例中 6 例 ( 感度 33.3% ) であったのに対し、IgG4-RD S ( + ) 群では 27 例中 19 例 ( 感度 70.4% ) であった。

	IgG4-RD		P value
	S ( + ) ( 27 例 )	S ( - ) ( 18 例 )	
平均年齢 ( 歳 )	63.0 ± 10.1	65.6 ± 12.3	0.455*
性別 ( 男 : 女 )	14 : 13	11 : 7	0.540†
平均罹患臓器数	4.0 ± 2.2	2.4 ± 1.2	0.010*
アレルギー疾患の有無 ( % )	63.0 ( 17/27 例 )	27.8 ( 4/18 例 )	0.017†
LSG 生検陽性率 ( % )	70.4 ( 19/27 例 )	33.3 ( 6/18 例 )	0.032†
血清 IgG4 値 ( mg/dL )	1253 ± 792	833 ± 772	0.125*

\*Student の t 検定、†Fisher の検定

表 2. IgG4-RD S ( + ) と IgG4-RD S ( - ) 患者の臨床所見の比較

#### (2) 大唾液腺病変を伴わない IgG4-RD 患者における検討

IgG4-RD の診断における LSG 生検以外の臨床的特徴を検討するために、LSG 生検陽性率の低かった IgG4-RD S ( - ) 群 18 例における LSG 生検の結果と臨床所見の比較を表 3 に示す。LSG 生検陽性例 6 例と陰性例 12 例との間で平均年齢、性別、およびアレルギー疾患の割合に有意な差は認められなかった。しかし、陽性例では陰性例と比較して、有意に平均罹患臓器数が多く、血清 IgG4 値が高かった。

	LSG 生検結果		P value
	陽性 ( 6 例 )	陰性 ( 12 例 )	
平均年齢 ( 歳 )	61.8 ± 14.9	67.4 ± 11.1	0.382*
性別 ( 男 : 女 )	4 : 2	7 : 5	0.732†
平均罹患臓器数	3.7 ± 1.2	2.1 ± 1.6	0.050*
アレルギー疾患の有無 ( % )	16.7 ( 1/6 例 )	25.0 ( 3/12 例 )	0.689†
血清 IgG4 値 ( mg/dL )	1586 ± 432	165. ± 152	0.004*

\*Student の t 検定、†Fisher の検定

表 3. IgG4-RD S ( - ) 患者群における LSG 生検の結果と臨床所見の比較

以上の結果より、口唇腺生検は IgG4-RD の病勢を反映していることが示唆された。一方、診断能については大唾液腺病変を伴わない症例では口唇腺生検の感度は4割と低く、単独での診断は困難であると考えられる。しかし、血清 IgG4 値や罹患臓器数などの他の臨床所見を組み合わせることで、口唇腺生検は診断に有用と考えられる。

#### 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 11 件)

Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis* 査読有、2017 in press. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210758.

Ohta M, Moriyama M, Maehara T, Gion Y, Furukawa S, Tanaka A, Hayashida JN, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Kawano S, Sato Y, Kiyoshima T, Sumida T, Nakamura S. DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related disease indicates a role for MARCO and other innate immune related proteins. *Medicine* 査読有、95(7):e2853, 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000002853.

Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, Mikami Y, Tanaka A, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Kawano S, Ohya Y, Kiyoshima T, Nakamura S. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 査読有、26(5):725-9, 2016. DOI: 10.3109/14397595.2016.1148225.

Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohya Y, Furukawa S, Nakamura S, Yoshiura K. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. *Arthritis Res Ther* 査読有、17:223, 2015. DOI: 10.1186/s13075-015-0751-x.

Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohya Y, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Oral Dis* 査読有、21: 257-262, 2015. DOI: 10.1111/odi.12259.

Ohya K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Furukawa S, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 査読有、21: 224-231, 2015. DOI: 10.1111/odi.12252.

Hayashida JN, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, Nakamura S. Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in the patients with dry mouth. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 査読有、27(1):96-101, 2015. DOI: 10.1016/j.ajoms.2014.04.011.

Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 査読有、66(10):2892-99, 2014. DOI: 10.1002/art.38748.

Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Nakamura S. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol* 査読有、156:9-18, 2015. DOI: 10.1016/j.clim.2014.

<sup>10</sup> Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. *J Autoimmun* 査読有、51:81-88, 2014. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.07.007.

<sup>11</sup> Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, Nakamura S. The diagnostic utility of biopsies from the

submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 査読有、43(10):1276-1281, 2014.  
DOI: 10.1016/j.ijom.2014.06.014.

〔学会発表〕(計 5 件)

森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、石黒乃理子、中村誠司。特別企画「IgG4 関連疾患の世界トップレベル IgG4 関連疾患の病因 - 免疫学的アプローチ -」第 31 回日本臨床リウマチ学会  
2016 年 10 月 30 日、東京

森山雅文、太田美穂、古川祥子、三上友理恵、山内昌樹、石黒乃理子、川野真太郎、大山順子、清島保、中村誠司。一般演題「IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有有用性」  
第 60 回日本口腔外科学会総会・学術集会  
2015 年 10 月 17 日、名古屋

森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、中村誠司。シンポジウム「IgG4 関連疾患の病態形成における Th 細胞および自然免疫細胞の関与」  
第 25 回日本口腔内科学会学術大会  
2015 年 9 月 18 日、大阪

森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、中村誠司。シンポジウム「IgG4 関連涙腺・唾液腺の疾患概念と免疫学的特徴」  
第 24 回 日本口腔内科学会・第 27 回 日本口腔診断学会 合同学術大会  
2014 年 9 月 20 日、福岡

森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、中村誠司。シンポジウム「IgG4 関連疾患の病態形成における Th 細胞および自然免疫細胞の関与」  
第 55 回 日本神経学会学術大会  
2014 年 5 月 21 日、福岡

〔図書〕(計 3 件)

Moriyama M, Nakamura S. 「IgG4-Related Kidney Disease」Saito T, Stone JH, Nakashima H, Saeki T, Kawano M 編:Part . General Remarks Potential Pathways in the Pathogenesis of IgG4-Related Disease. 43-54 頁、Springer 社、2016.  
DOI: 10.1007/978-4-431-55687-9.

森山雅文、中村誠司。「IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ」中村 誠司、住田 孝之 編: Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4 関連疾患 (1) 144-149 頁、前田書店、2015.

Moriyama M, Nakamura S. 「IgG4-related

disease」Umehara H, Stone J 編: <Imaging> Salivary glands in Mikulicz's disease 85-92 頁、Springer 社、2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 誠司 (NAKAMURA, Seiji)  
九州大学・歯学研究院・教授  
研究者番号: 60189040

(2) 研究分担者

森山 雅文 (MORIYAMA, Masafumi)  
九州大学・歯学研究院・助教  
研究者番号: 20452774

林田 淳之介 (HAYASHIDA, Jun-Nosuke)  
九州大学・歯学研究院・助教  
研究者番号: 80432920

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし