

氏 名	つち だ しゅう じ 土 田 修 史
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第793号
学位授与の日付	令和 1 年10月25日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学 位 論 文 題 目	<p>Oral and maxillofacial symptoms of patients with IgG4-related disease : The meaning of a labial minor salivary gland biopsy</p> <p>（IgG4関連疾患患者における口腔顎顔面領域の症状：口唇腺生検の意義）</p>
論 文 審 査 委 員	<p>（主査）教授 倉 沢 和 宏</p> <p>（副査）教授 入 澤 篤 志</p> <p>教授 矢 澤 卓 也</p>

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

近年、涙腺、唾液腺、脾などのびまん性腫脹と、腺組織中にIgG4陽性形質細胞の浸潤を特徴とする疾患が、IgG4関連疾患（IgG4-RD）として提唱され、口腔外科領域ではシェーグレン症候群（SS）、ミクリッツ病やキュットナー腫瘍と診断された症例の中にもIgG4-RDと考えられる症例が存在するとされている。IgG4-RD患者において、診断を得るためには、炎症性の組織からの生検が必要となり、これは侵略的な方法となる。そこで、そのような方法を避けるためには、口唇腺（LMSG）生検などの低侵襲な検査による診断が考慮されるべきである。そこで、われわれは本研究においてIgG4-RD患者における口腔顎顔面領域の症状およびLMSG生検の意義について検討した。

【目 的】

IgG4-RD患者における口腔顎顔面領域の症状で、IgG4-RDの診断や病勢の判断するため、LMSG生検の意義を検討する。

【対象と方法】

本研究は2005年から2014年までのデータをもとに、まとめられた後ろ向き観察研究であり、2015年4月1日に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で求められる生命倫理委員会の承認は必須ではないため、患者からインフォームド・コンセントを取得したうえで、（旧）臨床研究に関する倫理指針に従って研究を施行した。対象は当院を受診し血清IgG4値が135mg/dl以上であり、IgG4-RD診断基準（2011）において、確診（21例）・準確診（42例）となった患者 63例（男性44例、

女性19例、平均年齢68歳）で、そのうち当科を受診した24例中、LMSG生検を行いIgG/IgG4免疫染色をおこなった20例について詳細に検討した。

検討内容は口腔乾燥、唾液流出量、眼科的検索、テクネシウムシンチグラフィー、MRシアログラフィー、血清抗SS-A/B、口唇腺生検、唾液腺腫脹の有無について検査をおこなった。口腔顎顔面領域の症状と機能とIgG4陽性形質細胞比の関係について、両群間の比較はStudent t-testを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結 果】

IgG4-RD患者63例のうち、37例はアレルギー内科を受診し、22例は消化器外科・内科を受診し、4例は血液内科や耳鼻科を受診した。63例中、21例は確診で、42例は準確診で、疑診はいなかった。

63例中45例（71%）は口腔顎顔面領域の症状はなく、18例（29%）にはなにかしらの症状が認められた。18例は2つ以上の症状があり、15例には顎下腺腫脹が認められ、5例には口腔乾燥が認められ、4例は耳下腺腫脹が認められ、2例は摂食痛が認められた。

63例のうち、24例が当科を紹介受診し、17例は口腔顎顔面領域の精査依頼で、2例はSSとの鑑別診断依頼、5例は当科に定期受診している患者であった。当科を受診した24例中9例はすでに確診であり、15例は準確診であった。24例中、15例は顎下腺腫脹があり、2例は耳下腺および顎下腺腫脹が認められた。ガムテストをおこなった18例中10例では唾液量の減少が認められ、サクソテストを行った11例中2例は唾液量の減少が認められた。15例中6例にドライアイが認められた。唾液腺機能検査はSSの診断基準に準じ、テクネシウムシンチグラフィーが行われ、17例中8例は機能低下が認められた。耳下腺の形態異常はSSの診断基準に準じMRIシンチグラフィーが行われ、15例中2例に形態異常が認められた。抗SS-A/B抗体はすべての症例で陰性であった。15例中9例はLMSG生検のSSの診断基準でFocus Score 1以上であった。7例はSSの診断基準を満たしていた。LMSG生検を行った20例中19例にIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた。6例は浸潤形質細胞中のIgG4陽性形質細胞率が40%以上であり、3例は口唇生検結果により、準診から確診へ移行した。4例は腺房周囲の形質細胞が多数認められたが、腺房の破壊像は認められなかった。

当科を受診したIgG4-RD患者の血清IgG4値は175から2790mg/dlであったが、LMSG生検のIgG4陽性形質細胞率との相関は認められなかった。口腔顎顔面領域の症状・機能とIgG4陽性形質細胞率の関係について検討したところ、唾液腺腫脹とIgG4陽性形質細胞率、口腔乾燥とIgG4陽性形質細胞率、唾液腺機能とIgG4陽性形質細胞率には有意な差は認められなかった。

【考 察】

臨床所見の採取や血液検査は身体的な侵襲は少ないが、肝臓や腎臓、脾臓、後腹膜、肺のような深部臓器の生検は極めて侵襲が高い検査である。全IgG4-RD患者の内29%は口腔顎顔面の症状を呈していた。臨床症状に反して、IgG4陽性形質細胞の浸潤はLMSG生検患者で様々であった。20例中6例は40%以上のIgG4陽性形質細胞浸潤が認められ、2例は30%以上、3例は20%以上、7例は10%以上、1例は5%以上であった。1例のみ、IgG4陽性形質細胞浸潤が陰性の結果であった。著明なIgG4陽性形質細胞を認めた8例は、口腔乾燥を伴っていた。

IgG4-RD診断基準は、炎症を伴っている臓器で腫脹や、PET検査でFDGの集積を認める臓器より生検を行い、40%以上の浸潤形質細胞にIgG4が陽性であるとされている。従って、この基準を臨床症状や組織学的な変化を認めない小唾液腺に適応するのは適切ではないと考える。IgG4-RD患者以外から採取された小唾液腺に置いてIgG4の免疫染色を行うとほとんどすべてで陰性であり、IgG4-RD患者において小唾液腺にIgG4陽性形質細胞がわずかでも浸潤していることには意味があると考えられる。しかしながら、LMSGの生検組織結果（IgG4陽性形質細胞の浸潤）のみでは、IgG4-RDの診断を確立することは困難であるとする。

【結 論】

この研究で、症状がないLMSGであってもIgG4陽性形質細胞が浸潤している所見は、IgG4-RDにおいて重要な一つの所見であることを示した。現在LMSG生検における組織学的な変化とIgG4陽性形質細胞率が、IgG4-RD患者の病勢の評価やステロイド治療の効果判定に利用できるか否かを検討している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

近年、涙腺、唾液腺、脾などのびまん性腫脹と、腺組織中にIgG4陽性形質細胞の浸潤を特徴とする疾患が、IgG4関連疾患（IgG4-RD）として提唱され、口腔外科領域ではシェーグレン症候群（SS）、ミクリッツ病やキュットナー腫瘍と診断された症例の中にもIgG4-RDと考えられる症例が存在すると言われている。IgG4-RD患者において、診断を得るためには、脾臓、後腹膜、腎臓などから炎症性組織を採取し検索する必要がある、これは極めて侵襲的な検査である。本研究はIgG4-RD患者において、口腔顎顔面領域の症状や低侵襲な検査である口唇腺生検による組織像の評価により、IgG4-RDの診断の補助や病勢の評価、治療の効果判定が可能であるか否かを検討することを目的としている。IgG4-RDと診断（確診と疑診含む）された患者63例中24例（38%）は当科を受診しており、その中の18例（29%）の患者は口腔顎顔面の症状を呈していた。なお、当科を受診していない39例（62%）の患者においてはカルテを調査した限りでは口腔顎顔面の症状は認められなかった。当科を受診したIgG4-RD患者で口唇腺生検を行った20例中19例（95%）でIgG4陽性形質細胞が認められた。なお、粘液嚢胞やシェーグレン症候群患者から採取された口唇腺に対し免疫染色を行うと、ほとんどすべてで陰性であった。当科を受診したIgG4-RD患者において、口唇腺生検で疑診から確診になった症例が3例見られた。IgG4陽性形質細胞率が30%以上であった8例は、口腔乾燥を伴っていた。以上の結果より、IgG4-RDと診断された患者の29%は、口腔顎顔面の症状を呈しており、症状がない口唇腺であってもIgG4陽性形質細胞が浸潤している像は、IgG4-RDにおいて重要な一つの所見であると結論づけられた。現在口唇腺生検における組織学的な変化とIgG4陽性形質細胞率が、IgG4-RD患者の病勢の評価やステロイド治療の効果判定に利用できるか否かを検討している。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、獨協医科大学病院を受診し、血清IgG4値（基準値：11～121mg/dL）が ≥ 135 mg/dl以

上であった480例中、IgG4-RDの診断にいたった症例は63例（確診21例、疑診42例）であり、そのうち口腔外科を受診した24例（確診9例、疑診15例）を対象に検討し、その中の20例に対して口唇腺生検を施行し、口腔顎顔面症状および口唇腺の病理組織の評価をしている。患者の選定方法、患者数、顎顔面領域の症状の評価方法、免疫染色の方法および評価方法、統計検定、いずれも妥当である。

【研究結果の新規性・独創性】

頭頸部領域では、顎下腺からの生検結果によりIgG4-RDの診断を行うことについて報告されている。しかし、それらは腫脹している臓器からの生検であり、かなり侵襲的な方法である。本研究では基本的に自覚症状、他覚症状のない口唇腺生検によるIgG4-RDの診断の補助や病勢の評価、治療の効果判定を目的としている。本研究と同時期にIgG4-RD患者における口唇腺生検についての検索を行っている研究はあるが、従来の診断基準をもとに考察されており、少数のIgG4陽性形質細胞数の意義や、それ以外の顎顔面口腔領域の症状を詳細に検討したものではなく、この点において本研究は新規性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を確立された実験手法と統計解析を用い、口腔顎顔面領域の症状や口唇腺生検による組織像の評価により、IgG4-RDの診断の補助や病勢の評価、治療の効果判定が可能であるかを検討している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、過去の報告における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、IgG4-RD患者の口腔顎顔面領域の症状や口唇腺生検による組織像について検討しているが、今後、口腔顎顔面症状の変化および口唇腺の組織像、IgG4陽性形質細胞率が、IgG4-RD患者の病勢の評価やステロイド治療の効果判定に有用など、更なる展開の可能性を秘めた研究であり、IgG4-RDの疾患解明に寄与する大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、IgG4-RDに関する知識を得たうえで、作業仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究結果は当該領域への国際誌へ掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology
(30 : 439-444, 2018)