

200936214A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

## ミクリツツ病および IgG4 関連疾患の病態解析

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 苗代 康可

平成 22 (2010) 年 5 月

## 目 次

### [1] 総括研究報告

研究代表者 苗代 康可 .....1

### [2] 分担研究報告

ミクリッツ病の診断と臨床症状についての医学的検討 .....7

高橋 裕樹

山本 元久

[3] 資料1 研究成果の刊行物 .....13

資料2 学会発表抄録 .....43

## [ 1 ] 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

ミクリッツ病および IgG4 関連疾患の病態解析

主任研究者氏名: 苗代康可 札幌医科大学医療人育成センター教育開発研究部門 講師

分担研究者氏名: 高橋裕樹 札幌医科大学医学部内科学第一講座 准教授

山本元久 札幌医科大学医学部内科学第一講座 助教

研究要旨

ミクリッツ病は涙腺・唾液腺腫脹を呈し、腺組織中への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である。 临床上の問題点として、シェーグレン症候群として診断されていたり、診断がつかず効果的な治療が受けられずにいることがあげられる。 ミクリッツ病は、シェーグレン症候群と異なりステロイド治療により、腺腫脹が速やかに消退し、腺分泌能の改善が認められることからシェーグレン症候群と明確に区別し、速やかに診断・治療することで患者の予後の改善および QOL の回復を図ることが可能であると考えられる。 そこでわれわれは、ミクリッツ病の病態を明らかにし、効果的な診断治療を行うために以下の実験を行った。 ① DNA アレイを使用し、ミクリッツ病患者の治療前後のリンパ球における遺伝子発現解析を行ない、シェーグレン症候群患者との発現比較。 ② SELDI をもちいてミクリッツ病患者、シェーグレン症候群患者および健常人の血漿解析。 ③ミクリッツ病診断基準の検討

A. 研究目的:

われわれは従来、シェーグレン症候群と診断されていた患者の中に、涙腺・唾液腺の持続性腫脹を呈し、シェーグレン症候群と異なり、ステロイド治療により、腺腫脹が速やかに消退し、腺分泌能の改善が認められる一群を見出した。 これらの症例は、その臨床像から、1880 年代に Johann von Mikulicz-Radecki が報告した、ミクリッツ病に非常に類似していた。ミクリッツ病は、現在ではシェーグレン症候群の亜型とされているものの、われわれが、血清学的解析を行った結果、ミクリッツ病では、著明な高 IgG4 血症を呈することを発見した。 これは、包括

されているシェーグレン症候群や他のリウマチ性疾患にはみられない極めて特異的な所見である。 さらにわれわれは、ミクリッツ病症例の腺組織には、著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられることを発見した (Yamamoto M, Rheumatology 44: 227-234, 2005)。 シェーグレン症候群は、不可逆性の腺破壊を主体とする自己免疫性疾患であり、治療を施しても腺機能は回復しない。 一方、ミクリッツ病はステロイドに対する治療反応性が良好であり、腺機能の速やかな回復を呈することが確認されている (Yamamoto M. Rheumatology 44: 1322-3, 2005)。 このような点から、われわれは、ミクリッ

ツ病はシェーグレン症候群とはまったく異なる疾患であると改めて提唱している (Yamamoto M. Autoimmunity Rev. 4: 195-200, 2005)。さらにミクリツ病の特徴である高 IgG4 血症を呈し、お互いに合併がみられる疾患群 (IgG4 関連疾患) が世界的にも注目を集めている。自己免疫性膵炎、自己免疫性下垂体炎、リーデル甲状腺炎、間質性肺炎、間質性腎炎、後腹膜線維症などが含まれ、IgG4 が病態に関与し、共通する病態基盤が存在する可能性が考えられるが、国内外においてあきらかにされておらず、診断法も確立していない。そのため、これらの疾患も速やかに診断し、ステロイド投与にて治療をみるにもかかわらず、他の疾患と誤診され無用な外科手術や薬物の投与が行われている。以上の問題点を解決するため、これらの病態を分子レベルで解明し、診断基準および治療法を確立することで、患者の予後の改善および QOL の回復を図ることを目的とした。

## B. 研究方法

ミクリツ病患者、シェーグレン症候群患者および健常人ボランティアの血清と血球を対象とし、核酸、タンパク質の発現比較を DNA アレイや質量分析器をもちいて包括的に行った。まず、はじめに、ミクリツ病患者の治療前後の血清を対象とし、タンパク質の発現プロファイリングを質量分析器により解析し、発現変化を解析した。平行してミクリツ病患者の治療前後のリンパ球から抽出した mRNA を対象とし DNA アレイ解析を行い、治療前後で発現変化する分子を

mRNA レベルで同定した。同定された分子に関しては、健常人、シェーグレン症候群、IgG4 関連疾患における発現を検討し、疾患特異的マーカーとしての有用性を検討した。

### 1. 健常人および各種疾患群の血清および血球収集

健常人ボランティアを募り、血清および血球を収集するとともに、札幌医科大学通院中のミクリツ病患者の治療前後血液、シェーグレン症候群患者の血液を、インフォームドコンセントを得て収集した。

### 2. 血清の前処理と質量分析解析

ミクリツ患者治療前後の血清から免疫複合体を回収する目的でプロテイン G を利用し収集タンパク質を CIPHERGEN 社の Proteinchip system にて質量分析解析 (SELDI TOF-MS 法による) した。

### 3. リンパ球からの RNA 抽出と DNA アレイ解析

a. Ficoll-Paque (GE Healthcare 社) を用いて血液中からリンパ球を比重分離し、トリゾールを用いて核酸を抽出し、RNA の精製を行った。

b. 抽出した RNA を用いて DNA アレイ解析を行った (三菱レイオン ジェノパール®)。

c. 治療前後で発現変化がみられた分子について、リアルタイム PCR によって再現性を確認した。またそれらの分子の発現を患者からの生検組織をもちいて免疫

染色し局在を検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究では、患者および健常者の血液検体を扱い、ボランティアとして患者、健常者の協力を得た。所定の手続きを通して、本学倫理委員会に内容を申請して承認を得、本人のみならず家族の承諾のもとに実施した。また患者およびその家族、血縁者に不利益が生ずることのないように情報の保護を行い、データの管理には細心の注意を払い、検体の管理は研究代表者が責任をもって厳重に管理している。

#### C. 結果

われわれは、ミクリッツ病治療前後の血液を収集し、核酸および、たんぱく質の発現プロファイルをDNAアレイや質量分析器により包括的に比較した。DNAアレイ解析では治療後発現減少(1/2以下)する32分子を同定した。うち4分子は3症例全てにおいて治療後発現減少していた。また治療後増加(2倍以上)する分子も16分子同定した。これらの分子にはアレルギー関連分子が多く含まれ、ミクリッツ病の病態解明への一助になると考えられた。また質量分析解析ではミクリッツ病治療前血清にのみ見られるたんぱく質ピークを検出しており(Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome. Yamamoto ら Rheumatol Int. 2010 Feb;30(4):565-8. )、診断マーカーとしての期待がもたれる。検体収集に伴い、ミクリッツ病および全身性IgG4関連疾患の実態把握を行った。当科主要関連

施設(市立釧路総合病院、函館五稜郭病院、JR札幌病院など)および当院耳鼻咽喉科、その関連施設(札幌市内、および石狩管内)に依頼し、症例発見のためのネットワークを整備し、当研究班へ紹介するシステムを構築した。このネットワークにより統合データベースを使用し、日本シェーグレン症候群学会で作製された、IgG4関連ミクリッツ病の診断基準(2008)の適性を評価した。その結果、感度は92.0%、特異度は96.7%、陽性予測率は97.9%と非常に優れた診断基準であることが判明した(Curr Immunol Rev. 投稿中)。また本邦におけるミクリッツ病および全身性IgG4関連疾患の地域性(偏り、分布)が不明なため、日本内科学会地方会演題検索システムと、日本消化器病学会支部例会演題検索システムを利用し、これらのデータベース(各162例、各317例)と本研究班のデータベース(82例)と比較し、国内における大規模な疫学的解析を実施した。ミクリッツ病や全身性IgG4関連疾患は当初、北海道、北陸、甲信越などの東日本に多い印象であったが、解析により全国均一に症例が報告されていることが判明し、かなりの数の症例が、この疾患の認識が乏しいために見過ごされている可能性が示唆された。またサブ解析では、合併症に悪性腫瘍(固形癌)も多いことが判明した。

#### D. 考察

われわれは、世界で初めて、従来、シェーグレン症候群と診断されていた患者の中に、著明な高IgG4血症を呈し、涙腺・唾液腺の持続性腫脹を特徴とする一群を見出し、

報告した。その後、日本発の疾患概念としてさまざまな学会において積極的に報告しており、国内外において議論される機会が増加した。ミクリッツ病の疾患概念を普及させてきた結果、本学附属病院におけるミクリッツ病症例数が着実に増加してきており、2008年以降、当初は、北海道に症例が多いと思われていたが、徐々に全国的症例が報告されるようになってきている。さらに早期発見例および疑い例が、速やかに当院へ紹介されることで受診時における重症度も低下している。このように、われわれの活動は確実に患者の保健・医療・福祉の向上に寄与し、無意味な外科手術や無用な薬物の投与の抑制により医療費を抑制していると考えられる。また、ミクリッツ病患者は世界的に存在しており、日本同様シェーグレンと診断され適切な治療が施されていないことが予想される。われわれは、国際学会での報告や論文による国外への情報発信を積極的に行い、世界的に認知されるよう努力してきた。The 10th International Symposium on Sjögren's Syndrome (Brest, France) (演題タイトル: The IgG4 syndrome, a new entity, 演者: H Takahashi) でも報告を行い、大きな反響があった。今後世界的にわれわれが訴えているミクリッツ病の概念が広まることが期待される。認知がひろまり、議論が深まることで、今後世界的な診断基準や治療指針が制定されることが予想されるが、その際には現在議論を深めている日本で用いられている診断基準および本学附属病院で用いられている治療指針がベースになることが期待される。疫学に関して、ミクリッツ病や全身性IgG4関連疾患は

当初、北海道、北陸、甲信越などの東日本に多い印象であったが、解析により全国均一に症例が報告されていることが判明し、かなりの数の症例が、この疾患の認識が乏しいために見過ごされている可能性が示唆された。また、合併症に悪性腫瘍(固形癌)も多いことが判明し、臨床の現場で喚起される事項として抽出されている。今後は、世界的な規模での大規模疫学調査によって世界的な分布、有病率等を明らかにしていく必要があると考えられる。病態に関しては、現段階ではアレルギーの関与が示唆されるものの、発病に関して原因となる分子や発病の機序は明らかになっていない。また、この疾患の特徴であるIgG4の病態形成への関与について明らかにする必要があると考えられ、現在行っている分子レベル(RNA, タンパク質)での治療前後の発現変化をよく検討していく必要がある。

#### E. 結論

- 1) DNA アレイ解析において治療後発現減少(1/2以下)する32分子を同定した。また治療後増加(2倍以上)する分子も16分子同定した。
- 2) 質量分析解析においてミクリッツ病治療前血清にのみ見られるタンパク質ピークを検出した。
- 3) 本邦におけるミクリッツ病および全身性IgG4関連疾患は全国均一に存在し、かなりの数の症例が見過ごされている可能性がある。

4) 日本シェーグレン症候群学会で作製された、IgG4関連ミクリッツ病の診断基準(2008)の適性を評価した。その結果、感度は92.0%、特異度は96.7%、陽性予測率は97.9%と非常に優れた診断基準であると判明した。

## F. 健康危険情報

特筆すべき点なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome.

Yamamoto M, Naishiro Y, Suzuki C, Kokai Y, Suzuki R, Honda S, Abe T, Takahashi H, Shinomura Y. *Rheumatol Int.* 2010 Feb;30(4):565-8. Epub 2009 Jul 17.

The analysis of interleukin-6 in patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome--expansion of SIPS to the territory of Castleman's disease.

Yamamoto M, Takahashi H, Hasebe K, Suzuki C, Naishiro Y, Hayashi T, Yamamoto H, Ishida T, Shinomura Y. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jul;48(7):860-2. Epub 2009 May 15.

### 2. 学会発表

Takahashi H. Pro/con debeta: do IgG4-related disorders constitute a new clinical entity? 10th International Symposium on Sjögren Syndrome. 2009, Brest.

Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Tabeta T, Suzuki T, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. Serological and pathological analysis of 46 cases with Mikulicz's disease.

10th International Symposium on Sjögren Syndrome. 2009, Brest.

Naishiro Y, Yamamoto M, Takahashi H, T Shinomura Y. Molecular based analysis of Mikulicz's disease.

10th International Symposium on Sjögren Syndrome. 2009, Brest.

山本元久, 苗代康可, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. IgG4 関連ミクリッツ病の再燃に関連する臨床的因子の検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会・第18回国際リウマチシンポジウム. 2009, 東京.

一色裕之, 鈴木 亮, 五十嵐央祥, 菅原伸明, 笠原 薫, 山内英敬, 小林寿久, 矢和田 敦, 佐々木泰史, 山本元久. 前立腺癌を合併した IgG4 関連慢性硬化性唾液腺炎の1例. 日本内科学会北海道支部第251回北海道地方会. 2009, 札幌.

一色裕之. 前立腺癌を合併した IgG4 関連

慢性硬化性唾液腺炎の1例. 第27回北海道  
コラーゲン研究会. 2009, 札幌

苗代康可, 山本元久, 田邊谷徹也, 鈴木知  
佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村  
恭久. IgG4 関連ミクリツ病の分子生物学  
的解析およびシェーグレン症候群との比較.  
第18回日本シェーグレン症候群学会. 2009,  
福岡.

山本元久. IgG4 関連ミクリツ病における  
アレルギー及び炎症反応関連遺伝子の発現  
解析. 第18回日本シェーグレン症候群学会.  
2009, 福岡.

一色裕之, 山本元久, 安井 寛, 鈴木知佐  
子, 林 敏昭, 苗代康可, 石田禎夫, 高橋  
裕樹, 篠村恭久. 眼病変と耳下腺腫脹を呈

した一例. 第41回北海道リウマチ膠原病談  
話会. 2009, 札幌.

山本元久, 苗代康可, 田邊谷徹也, 鈴木知  
佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠  
村恭久. ステロイド治療が及ぼす IgG4 関  
連ミクリツ病の唾液腺分泌能における長  
期的予後に関する検討. 第37回日本臨床免  
疫学会. 2009, 東京.

苗代康可, 山本元久, 田邊谷徹也, 鈴木知  
佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠  
村恭久. IgG4 関連ミクリツ病の分子生物  
学的解析及びシェーグレン症候群との比較.  
第37回日本臨床免疫学会. 2009, 東京.

H. 知的財産権の出願登録状況  
なし

## [ 2 ] 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

ミクリッツ病の診断と臨床症状についての疫学的検討

分担研究者氏名：高橋裕樹 札幌医科大学医学部内科学第一講座 准教授  
山本元久 札幌医科大学医学部内科学第一講座 助教

研究要旨

ミクリッツ病は 1953 年の Morgan による報告以来 Sjögren 症候群の一亜型と考えられてきた。ミクリッツ病は Sjögren 症候群同様、涙腺と唾液腺の腫脹を特徴とするが、ミクリッツ病は臨床的には自己免疫反応が乏しく、グルココルチコイドに対する良好な反応性によって特徴付けられる。Morgan の研究から 50 年経ち、ミクリッツ病に対する理解はかなり変化した。われわれは、初めミクリッツ病では特異的な血清 IgG4 値の上昇と IgG4 陽性形質細胞の涙腺と唾液腺への浸潤をあきらかにしているが、これらの所見は Sjögren 症候群にはみられない。

近年、ミクリッツ病に合併する自己免疫性膵炎、尿細管性間質性腎炎などのさまざまな腺外病変の存在が徐々にあきらかになってきている。これらの合併症および関連疾患ではミクリッツ病と同様の組織病理学的所見がみられ、ミクリッツ病が全身性 IgG4 関連疾患の一部であることを示している。当科のミクリッツ病に関するデータおよび、すでに本邦で報告されているミクリッツ病に関するデータをまとめ、ミクリッツ病の臨床的特徴とその腺外病変を検討するとともに日本シェーグレン症候群学会で作成された、IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準（2008）の適性を評価した。

I. 研究目的：

1888 年に、Johann von Mikulicz-Radecki は、両側の無痛性、対称性の腫脹が涙腺、耳下腺、および顎下腺にみられる患者を報告した[1]。これはミクリッツ病の初めての症例である。白血病、悪性リンパ腫、結核、サルコイドーシス、および木村病を含む様々な病態が、ミクリッツ病として報告されてきた。1927 年には、Schaffer は、ミクリッツ症候群が上記の病気によって引き起こされる可能性があり、原因不明の病態をミクリッツ病と定義すると報告している[2]。1933 年に Sjögren は 19 症例の乾

燥性角結膜炎をまとめ、うち 2 症例では大唾液腺の腫脹がみられたことを報告している[3]。Sjögren 症候群の疾患概念は Hamilton が 1943 年に Sjögren の報告を英語へ翻訳した後に確立された[4]。Morgan と Castleman はミクリッツ病と診断された 18 人の患者から採取された小唾液腺組織標本を調べ、彼らは、ミクリッツ病と Sjögren 症候群がともに組織学的に同様であることに着目し、1953 年にミクリッツ病と診断されたほとんどの症例が Sjögren 症候群の一亜型であると報告した[5-6]。それ以来、ミクリッツ病が Sjögren 症候群の

亜型であると考えられ続けており、その後、ミクリッツ病の症例報告はみられなくなった。しかしながら、ミクリッツ病と Sjögren 症候群との異同に関する研究は、日本でおこなわれ、2つの病気が別々の疾患であると考えられるべきであるとの議論が巻き起こった[7]。Sugai は Morgan と Castleman によって報告された 18 のケースを再分析した。これらには、涙腺の腫脹がみられなかったり、片側の腺腫脹だけであった症例を多数含んでいた。これらの症例が本当の MD 患者であったかどうかの疑問を持っている。

当時、Sjögren 症候群に関して、以下のような組織学的特徴が考えられていた。1) 著しい単核細胞浸潤による腺組織の変性と消失、2) 腺管上皮細胞の増殖と腺管の狭窄、3) 筋上皮島の形成、4) 腺管周囲の嚢胞性の拡張は観察されない。しかしながら、Konno は、これらの特徴が Sjögren 症候群においてのみ、みられるわけではなく、腺に影響する他の持続的、破壊的な過程においても、みられると報告した[7]。病因として、Sjögren 症候群が自己免疫疾患であることから、高い頻度でアポトーシスが検出される。しかしながら、Tubota は、涙腺におけるアポトーシスの頻度はミクリッツ病では、はるかに低いと報告した[8, 9]。われわれは、ミクリッツ病にみられる高ガンマグロブリン血症に着目し、われわれは、IgG のサブクラスを分析し、ミクリッツ病患者では血清 IgG4 レベルが高いことを報告した[10]。病理学的な検討においては、IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤がみられた[11]。これらはミクリッツ病が Sjögren 症候群とは全く異なる疾患であるという認

識をうながす、まったく新規の特徴である。近年、ミクリッツ病が全身性の疾患であるかもしれないとの疾患概念が広がっており[12-14]、本研究では、① IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準(2008)の適性を評価するとともに、②ミクリッツ病の臨床的特徴とその腺外病変をまとめ、③シェーグレン症候群との違いをあきらかにすることを目的とした。

## J. 研究方法

### 1. 定義と診断基準の検討

前述のように、ミクリッツ病では涙腺、耳下腺、および顎下腺に両側性、無痛性の対称性の腫脹がみられる。2008年、日本シェーグレン症候群学会作成した診断基準(表1)によって現在ミクリッツ病の診断を行っているが、当科が持つデータを使用し、感度および特異度を測定することで、この診断基準を評価した。対象は、涙腺、唾液腺腫脹を主訴に当科を受診された患者とした。

### 2. 病因と有病率の検討

ミクリッツ病の病因は不明である。また、有病率も不明であるため、われわれは札幌近郊(石狩管区)の約250万人の住民のミクリッツ病に関するデータベースを作成し、有病率と分布を検討した。

### 3. 臨床症状についての検討

ミクリッツ病患者(当院通院中の49人の患者)に関する臨床症状について検討するシェーグレン症候群との違いを明らかにするためにミクリッツ病患者にみられる症状をまとめ比較検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究では、ひろく患者の協力を得た。所定の手続きを通して、本学倫理委員会に内容を申請して承認を得、本人のみならず家族の承諾の下実施した。また患者およびその家族、血縁者に不利益が生ずることのないように情報の保護、データの管理には細心の注意を払い、研究代表者が責任をもって厳重に管理している。

## K. 結果

1. シェーグレン症候群学会が作成した診断基準をしめす(資料1 Table1)。この診断基準は血清学と組織学的所見をもちいており、項目1及び項目2または項目3が存在しているなら、ミクリッツ病と診断する。われわれの検討の結果、感度は92.0%、特異性は96.7%であり、陽性適中率は97.9%であり、ミクリッツ病を診断するうえで、本診断基準をもちいることは、非常に有用であることが明らかになった。

2. 当院に通院するミクリッツ病発症のピークは50-70歳であり、主に中年もしくは年配の女性であった。女性:男性の比率は1.7であった。平均年齢は58歳。(最近報告されたシェーグレン症候群における性比(女性:男性)は約7-13 [20, 21])自己免疫性膵炎(AIP)の全国調査(別のIgG4関連の病気)が2002年に日本で行われ、10万人あたり0.82人と見積もられている [24]。われわれは札幌の周りの約250万人の住民のミクリッツ病に関するデータベースこのデータベースは1年単位で10万あたり0.48人のミクリッツ病の発症が明らかになった

3. ミクリッツ病患者(当科通院中の49の症例)に関する臨床所見をまとめた結果を資料1のTable2に示す。

ミクリッツ病のすべての症例で涙腺と顎下腺において持続する腫脹がみられた。また、4分の1の症例では、耳下腺の両側性の腫脹がみられた。(耳下腺腫脹は、無痛性の硬結であった。)シェーグレン症候群は腺腫脹が主に耳下腺にみられるという点がミクリッツ病と異なっており、腫脹は通常一時的だが、再発性である。ミクリッツ病では、通常、発熱や、倦怠感や体重減少などの全身症状は低頻度であった。また合併症に悪性腫瘍(固形癌)も多いことがあきらかになっている。

シェーグレン症候群と比べて、乾燥症状は低頻度であった。ほとんどすべてのシェーグレン症候群患者には目と口の乾燥症状がみられるが、ミクリッツ病では、約半分以下の症例にしかみられなかった。またミクリッツ病患者の3分の1には、乾燥性角結膜炎がみられた。上記症状は、われわれがおこなったミクリッツ病患者における下記の腺分泌の定量試験により裏付けがとられている。シルマーテスト(涙腺分泌機能を反映)では $5.68 \pm 7.04$ (SD)mm/5分(標準:10mm/5分, ドライアイ <5mm/5分)であり、著しい異常はみられなかった。サクソンテスト(唾液分泌機能を反映)は $2.37 \pm 1.96$ g/2分に軽度の異常がみられた(ドライマウスは <2.00g/2分間)。その他の症状として、ミクリッツ病患者の大部分には複視や視力障害の症状はみられなかったが、眼窩のコンピュータ断層撮影法(CT)では

、患者の6.1%において眼窩周囲の腫脹があきらかになった。また聴覚の障害はみられなかったが、半分以上の患者にはアレルギー性鼻炎がみられ、三分の一の患者に嗅覚減退がみられた。(嗅覚減退はグルココルチコイドの服用によって改善[25])。われわれはsystemic plasmacytosis [26]で見られるものと同様の播種性の皮疹を呈する症例を一件であるが、経験している。また、まれなケースであるが近位指節間関節の関節痛や関節炎を呈する症例が存在し、早期関節リウマチをルールアウトする必要があると考えられた。表在性リンパ節腫脹は患者の57%でみられた。多くは頸部リンパ節腫脹であったが、耳介後方や腋窩に、みられることもあった。

#### L. 考察

1. シェーグレン症候群学会作成した診断基準は、われわれの検討の結果、感度は92.0%、特異性は96.7%であり、陽性適中率は97.9%であり、非常にすぐれた診断基準であることが明らかになった。今後、世界的な診断基準が制定されることが予想されるが、その際には現在議論を深めている、本診断基準がベースになることが期待される。われわれは、しばしば涙腺や顎下腺の片側にのみ腫脹を示す症例に遭遇する。これらの症例はシェーグレン症候群学会作成した診断基準を満たしていない。前者が眼科医によって慢性涙腺炎として扱われて、後者は慢性硬化性唾液腺炎か Küttner's 腫瘍として便宜上分類されている。最近上記の中に血清学的にまた組織病理学的に非常にミクリッツ病同様の特性をもった症例が報告されて

おり[15-17]、したがって、それらはミクリッツ病の特殊型である可能性があり、引き続きこれらの病態の扱いを検討しなければならない。

2. われわれの検討では10万あたり0.48人のミクリッツ病の発生が明らかになった。この数字は、わが国で特定疾患に認定されているウェゲナー肉芽腫症患者が日本全国に600~800名程いると考えられているが、それと同等もしくはそれ以上のミクリッツ病患者が存在している可能性を示唆している。シェーグレン症候群とミクリッツ病はともに女性に影響する傾向を示しているが、性比は全く異なっていた。さらに、ミクリッツ病では、平均発症年齢はシェーグレン症候群より高く統計的にも異なる疾患であると考えられた。ミクリッツ病の分布については人種間の差は現在のところ明らかにはなっていないが、米欧から症例報告が増加しており[22、23]世界的な疾患である可能性がある。

3. ミクリッツ病では、シェーグレン症候群に特徴的な乾燥症状に乏しいなどあきらかに出現する症状の違いが明らかになった。さらにミクリッツ病では固形癌の発生頻度も高い可能性があり、全身の検索が必要であると考えられる。

#### M. 結論

1) 日本シェーグレン症候群学会で作製された、IgG4関連ミクリッツ病の診断基準(2008)の適性を評価した。その結果、感度は92.0%、

特異度は96.7%、陽性予測率は97.9%と非常に優れた診断基準であると判明した。

2) ミクリッツ病発症のピークは50-70歳であり、平均年齢は58歳。女性: 男性の比率は1.7であり、10万あたり0.48人の発生率であった。

3) ミクリッツ病とシェーグレン症候群にみられる症状の違いをあきらかにした。

#### N. 健康危険情報

特筆すべき点なし

#### O. 研究発表

##### 1. 論文発表

Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome.

Yamamoto M, Naishiro Y, Suzuki C, Kokai Y, Suzuki R, Honda S, Abe T, Takahashi H, Shinomura Y. Rheumatol Int. 2010 Feb;30(4):565-8. Epub 2009 Jul 17.

The analysis of interleukin-6 in patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome--expansion of SIPS to the territory of Castleman's disease.

Yamamoto M, Takahashi H, Hasebe K, Suzuki C, Naishiro Y, Hayashi T,

Yamamoto H, Ishida T, Shinomura Y. Rheumatology (Oxford). 2009 Jul;48(7):860-2. Epub 2009 May 15.

##### 2. 学会発表

Takahashi H. Pro/con debeta: do IgG4-related disorders constitute a new clinical entity? 10th International Symposium on Sjögren Syndrome. 2009, Brest.

Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Tabeta T, Suzuki T, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. Serological and pathological analysis of 46 cases with Mikulicz's disease.

10th International Symposium on Sjögren Syndrome. 2009, Brest.

Naishiro Y, Yamamoto M, Takahashi H, T Shinomura Y. Molecular based analysis of Mikulicz's disease.

10th International Symposium on Sjögren Syndrome. 2009, Brest.

山本元久, 苗代康可, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. IgG4 関連ミクリッツ病の再燃に関連する臨床的因子の検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会・第18回国際リウマチシンポジウム. 2009, 東京.

一色裕之, 鈴木 亮, 五十嵐央祥, 菅原伸

明, 笠原 薫, 山内英敬, 小林寿久, 矢和田 敦, 佐々木泰史, 山本元久. 前立腺癌を合併した IgG4 関連慢性硬化性唾液腺炎の 1 例. 日本内科学会北海道支部第 251 回北海道地方会. 2009, 札幌.

一色裕之. 前立腺癌を合併した IgG4 関連慢性硬化性唾液腺炎の 1 例. 第 27 回北海道コラーゲン研究会. 2009, 札幌

苗代康可, 山本元久, 田邊谷徹也, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. IgG4 関連ミクリツ病の分子生物学的解析およびシェーグレン症候群との比較. 第 18 回日本シェーグレン症候群学会. 2009, 福岡.

山本元久. IgG4 関連ミクリツ病におけるアレルギー及び炎症反応関連遺伝子の発現解析. 第 18 回日本シェーグレン症候群学会. 2009, 福岡.

一色裕之, 山本元久, 安井 寛, 鈴木知佐

子, 林 敏昭, 苗代康可, 石田禎夫, 高橋裕樹, 篠村恭久. 眼病変と耳下腺腫脹を呈した一例. 第 41 回北海道リウマチ膠原病談話会. 2009, 札幌.

山本元久, 苗代康可, 田邊谷徹也, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. ステロイド治療が及ぼす IgG4 関連ミクリツ病の唾液腺分泌能における長期的予後に関する検討. 第 37 回日本臨床免疫学会. 2009, 東京.

苗代康可, 山本元久, 田邊谷徹也, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. IgG4 関連ミクリツ病の分子生物学的解析及びシェーグレン症候群との比較. 第 37 回日本臨床免疫学会. 2009, 東京.

P. 知的財産権の出願登録状況  
なし

# [3] 資 料

*Current Immunology Reviews*, 2009, 5

IgG4-Related Disease

2. Clinical aspects

**Mikulicz's disease and its extraglandular lesions**

Motohisa Yamamoto\*, Hiroki Takahashi and Yasuhisa Shinomura

*First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine*

**Keywords:** immunoglobulin G4, Mikulicz's disease, autoimmune pancreatitis, tubulointerstitial nephritis

\*Address correspondence to the author at First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, South 1- West 16, Chuo-ku, Sapporo, 0608543, Japan; Tel: +81-11-611-2111; Fax: +81-11-611-2282;  
E-mail: mocha@cocoa.plala.or.jp

**Abstract:** Mikulicz's disease has been considered a part of primary Sjögren's syndrome since Morgan's 1953 report. Mikulicz's disease is a unique condition involving enlargement of the lacrimal and salivary glands, as is also seen in Sjögren's syndrome; however, Mikulicz's disease is clinically characterized by infrequent autoimmune reactions and responsiveness to glucocorticoid. Fifty years after Morgan's study, the understanding of Mikulicz's disease has changed considerably. We first found elevated levels of serum IgG4 and prominent infiltration by plasmacytes bearing IgG4 in the lacrimal and salivary glands in Mikulicz's disease. These findings do not occur in Sjögren's syndrome. The various extraglandular complications of Mikulicz's disease, including autoimmune pancreatitis, tubulointerstitial nephritis, have gradually been clarified in recent reports. These conditions show similar histopathological findings to Mikulicz's disease, indicating that Mikulicz's disease is a part of a broader entity of systemic IgG4-related disease. We herein describe the clinical features of Mikulicz's disease and its extraglandular lesions.

## INTRODUCTION

In 1888, Johann von Mikulicz-Radecki reported a patient with bilateral, painless and symmetrical swellings of the lacrimal, parotid, and submandibular glands [1]. This was the first case of Mikulicz's disease (MD). Various conditions, including leukemia, malignant lymphoma, tuberculosis, sarcoidosis and Kimura's disease, were subsequently reported as MD. In 1927 Schaffer confirmed that Mikulicz's syndrome could be caused by the above-diseases, and that true MD was idiopathic in 1927 [2]. In 1933, Sjögren summarized 19 cases with keratoconjunctivitis sicca, and 2 of which exhibited swelling of the major salivary glands [3]. The concept of Sjögren's syndrome (SS) was established after Hamilton translated Sjögren's report into English in 1943 [4]. Morgan and Castleman examined specimens from 18 patients diagnosed with MD. They noted that both MD and SS were histologically similar, and announced in 1953 that most cases reported as MD could be categorized as SS [5-6]. Since then, the notion that MD is a subtype of SS has taken hold, and case reports of MD have disappeared. However, research on the relationship between MD and SS has been performed in Japan and has renewed discussions regarding whether or not the two diseases should be considered separate entities [7]. Sugai re-analyzed the 18 cases reported by Morgan and Castleman; these included many cases without swelling of the lacrimal glands or with only lateral swelling of the glands. We question whether these were in fact MD patients. At that time, it was considered that the histological characteristics the following: 1) degeneration and disappearance of the glands by severe mononuclear cell infiltration, 2) proliferation of ductal epithelial cells and duct stenosis, 3) formation of myoepithelial islands, and 4) cystic dilatation of peripheral ducts could not be observed in except SS. However, Konno reported that these characteristics were seen not only in SS but also in other persistent and destructive process affecting the glands [7]. At this point in the pathogenesis, a high frequency of apoptosis is seen in SS because it is an autoimmune disease; however, Tsubota reported that the frequency of apoptosis in lacrimal gland cells is much lower in MD [8, 9].

We have encountered many cases of MD since the 1990s. Focusing on the hypergammaglobulinemia observed in MD, we analyzed immunoglobulin (Ig) G subclasses and were the first to report elevated serum levels of IgG4 in patients with MD [10]. Pathological evaluation showed abundant infiltration of IgG4-bearing