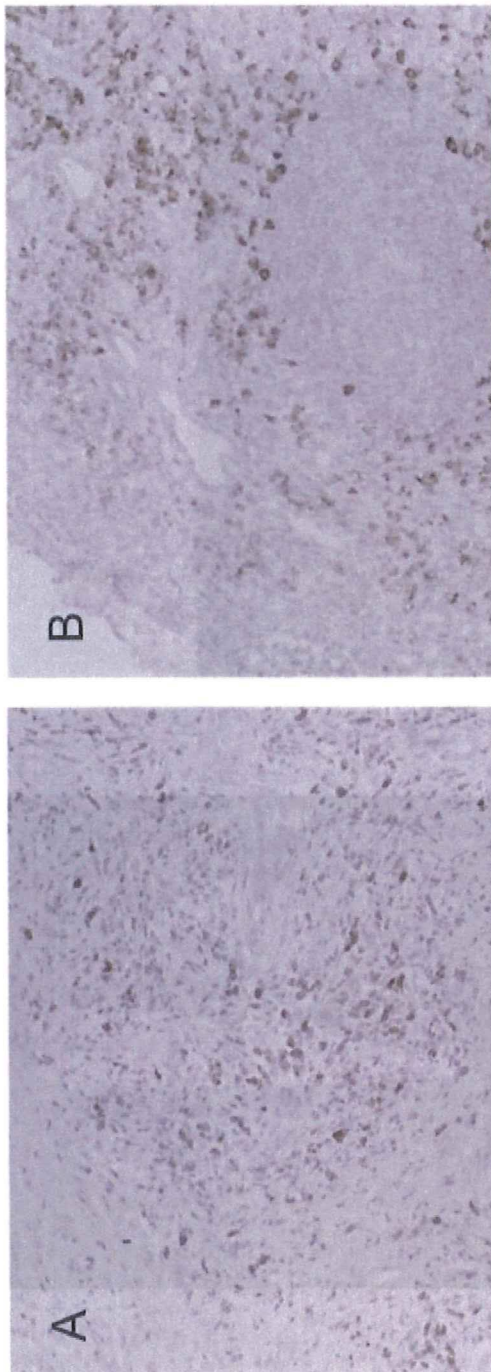
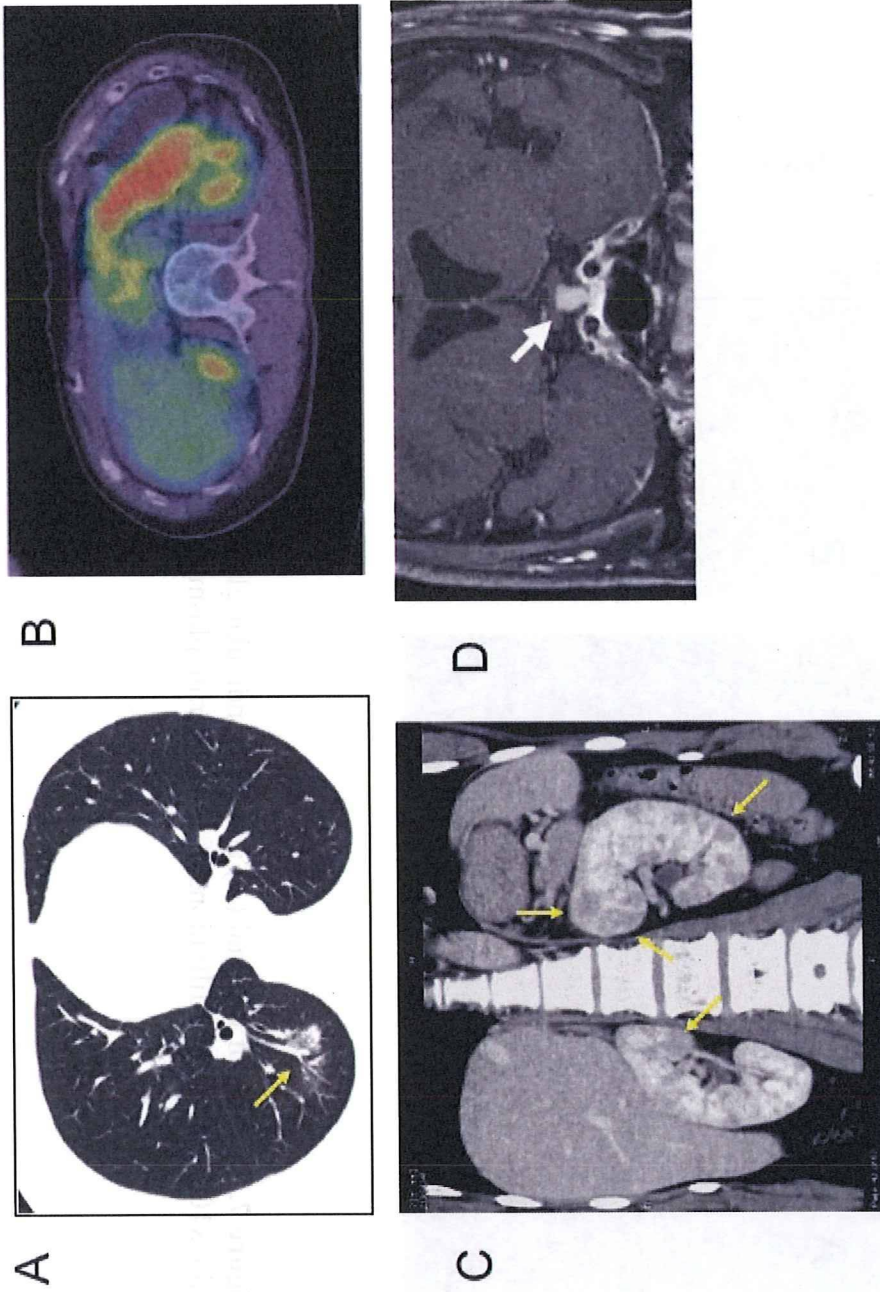


**Figure 6.** The specimens of minor salivary glands. **A, C:** Mikulicz's disease, **B, D:** primary Sjögren's Syndrome. **A, B:** hematoxylin-eosin stain, **C, D:** anti-IgG4 antibody stain. Each specimen, x200. Anti-IgG4 antibody staining of minor salivary gland specimens from Mikulicz's disease patients revealed numerous IgG4-producing plasmacytes infiltrating near acinar and ductal cells. On the other hand, the specimens from SS patients showed no IgG4-producing cells.



**Figure 7.** Sections of lacrimal (A) and submandibular glands (B) in Mikulicz's disease, anti-IgG4 antibody stain, x100. Abundant infiltrations of IgG4-bearing plasmacytes were seen in both glands.



**Figure 8.** The extraglandular complications of Mikulicz's disease. **A:** organizing pneumonia, **B:** autoimmune pancreatitis, **C:** tubulointerstitial nephritis, **D:** hypophysitis. High resolution CT of the lung sometimes disclosed organizing pneumonia (arrows) in the Mikulicz's disease patients without pulmonary symptoms (**A**). PET-CT showed strong accumulation in the pancreas in patients with autoimmune pancreatitis (**B**). Abdominal CT (coronal slices) revealed multiple, spotty lesions in tubulointerstitial nephritis (arrows) (**C**). Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the brain revealed enlargement of the pituitary stalk (arrow).

- 
1. Persistent (>3 months), symmetrical swelling of the lacrimal, parotid and submandibular glands, involving at least two pairs.
  2. Serologically high levels of immunoglobulin (Ig) G4 ( $\geq 13.5$  mg/L).
  3. Marked IgG4-positive plasmacyte infiltration ( $\geq 50\%$  IgG4-positive/IgG-positive cells in five high power fields) into lacrimal and salivary gland tissues.
- 

In terms of diagnosis, IgG4-related Mikulicz's disease is defined as satisfying Item 1 and either Item 2 and/or 3. This form of systemic IgG4-related disease often accompanies multiple organ lesions. Sarcoidosis, Castleman's disease, Wegener's granulomatosis and malignant lymphoma need to be considered as differential diagnoses.

**Table 1.** The Japanese Medical Society for Sjögren's Syndrome Diagnostic Criteria for IgG4-related Mikulicz's disease.

<b>Important symptoms</b>		<b>Auricular</b>	
Enlargement of lacrimal gland	100.0 %	Hypoaacusis	0.0 %
Enlargement of submandibular gland	100.0 %	Deafness	0.0 %
Enlargement of parotid gland	24.5 %	Tinnitus	0.0 %
		Dizziness	0.0 %
<b>Constitutional symptoms</b>		<b>Nasal</b>	
Fever	6.1 %	Allergic rhinitis	57.1 %
Malaise and fatigue	14.3 %	Hyposmia	36.7 %
Weight loss	4.1 %	<b>Cutaneous and Musculoskeletal</b>	
<b>Sicca</b>		Rash	2.0 %
Xerophthalmia	44.9 %	Arthralgia	6.1 %
Keratoconjunctivitis sicca	34.7 %	Myalgia	0.0 %
Xerostomia	59.2 %	Superficial lymphadenopathy	57.1 %
<b>Ocular</b>		<b>Respiratory</b>	
Diplopia	2.0 %	Bronchial asthma	10.2 %
Vision loss	2.0 %	Bilateral hilar lymphadenopathy	53.1 %
Ocular pain	0.0 %	Pulmonary fibrosis	4.1 %
Orbital tumor	6.1 %	Pulmonary nodule	2.0 %

**Table 2.** Clinical manifestations of Mikulicz's disease.

Gastroenterological		Miscellaneous	
Chronic gastritis	20.4 %	Hypertrophic patchymeningitis	2.0 %
Chronic colitis	4.1 %	Hypophysitis	2.0 %
Obstructive Jaundice	2.0 %	Riedel's thyroiditis	2.0 %
Autoimmune pancreatitis	18.4 %	Pericardial thickening	4.1 %
Sclerosing cholangitis	10.2 %	Systemic lymphadenopathy	30.6 %
Chronic hepatitis	6.1 %		
Renal and Urological			
Tubulointerstitial nephritis	16.3 %		
Glomerulonephritis	2.0 %		
Renipelvic nodule	14.3 %		
Hydronephrosis	10.2 %		
Chronic prostatitis	2.0 %		
Vascular			
Periaortitis	10.2 %		
Inflammatory abdominal aortic aneurysm	0.0 %		

(continued)



## 10<sup>th</sup> International Symposium on Sjögren's Syndrome

Brest, France 1-3, October 2009.

### Abstract

#### **Serological and pathological analysis of 46 cases with Mikulicz's disease**

Motohisa Yamamoto, Hiroki Takahashi, Yasuyoshi Naishiro, Tetsuya Tabeya,  
Chisako Suzuki, Hiroyuki Yamamoto, Kohzoh Imai, Yasuhisa Shinomura

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

**Objectives:** A case of Mikulicz's disease (MD) was first described by Johann von Mikulicz-Radecki in 1888. MD has been included within the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (SS) since the Morgan's report in 1953, but it represents a unique condition involving persistent enlargement of the lacrimal and salivary glands characterized by few autoimmune reactions and good responsiveness to glucocorticoids, leading to the recovery of gland function. We analyzed 46 patients with MD serologically and pathologically, compared to SS.

**Methods:** Analyses were performed in 46 patients with MD who consulted the doctors in Sapporo Medical University Hospital. MD was diagnosed according to the following classification: (1) visual confirmation of symmetrical and persistent swelling in more than two lacrimal and major salivary glands; (2) prominent mononuclear cell infiltration of

lacrimal and salivary glands; and (3) exclusion of other diseases that present with glandular swelling, such as sarcoidosis and lymphoma. Another 30 patients with primary SS diagnosed in accordance with European criteria. We evaluated serological data and specimen of minor salivary gland in both diseases.

**Results:** Our MD patients were mainly middle-aged or elderly females. The sex ratio was 1.7:1 in favor of females. On the other hand, SS were all females in their forties and fifties, and the ratio was 14:1. Hypergammaglobulinemia was revealed in patients with both MD and SS (2704.4 mg/dl vs. 1771.6 mg/dl, respectively). A few patients had antinuclear antibodies in MD (15.2%), and no patient has anti-SS-A antibodies. Hypocomplementemia and elevated levels of circulating immune complex were detected in patients with MD (26.1% and 50.0%). These findings were not detected in SS. Analysis of serum IgG subclasses showed the levels of serum IgG4 in MD patients were significantly higher than those in SS patients (891.0 mg/dl vs. 64.1 mg/dl, respectively). Specimen of salivary gland in MD showed severe infiltration of IgG4-bearing plasmacytes and fibrosis, but not in SS.

**Conclusions:** MD thus differs from primary SS in serological and histopathological.

The authors declare no conflicts of interest.



## 第 18 回日本シェーグレン症候群学会 抄録

### カテゴリー 2. 臨床 (診断)

#### IgG4 関連ミクリッツ病におけるアレルギーおよび炎症反応関連遺伝子の発現解析

山本元久<sup>1</sup>、苗代康可<sup>1</sup>、田邊谷徹也<sup>1</sup>、鈴木知佐子<sup>1</sup>、山本博幸<sup>1</sup>、  
高橋裕樹<sup>1</sup>、今井浩三<sup>2</sup>、篠村恭久<sup>1</sup>

<sup>1</sup>札幌医科大学医学部 内科学第一講座

<sup>2</sup>札幌医科大学

**【目的】**全身性 IgG4 関連疾患 (Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome; SIPS) は、多臓器に IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化を特徴とする病変を形成する慢性疾患である<sup>1)</sup>。臨床的にはアレルギー疾患 (気管支喘息やアレルギー性鼻炎など) との関連、免疫学的には Th2 サイトカインおよび制御性 T 細胞との関連性が指摘されているが、病態の解明に至っていない。そこで私たちは DNA チップを使用し、IgG4 関連ミクリッツ病におけるアレルギーおよび炎症反応関連遺伝子の発現解析を行なった。

**【方法】**2008 年の日本シェーグレン症候群研究会にて作成された、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準<sup>2)</sup>を満たす 3 例を対象とした。治療前もしくは再燃前とステロイド治療開始 1 か月後の CD4 リンパ球を回収し、RNA を抽出した。線維型 DNA チップを用い、アレルギーおよび炎症反応関連遺伝子の発現を解析し、ステロイド治療前後で比較検討した。

**【結果】**治療前後において、共通した変化を呈した 4 つの遺伝子が同定された。これらは炎症性サイトカイン関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子であり、ともに治療後に発現が低下した。

【結論】 IgG4 関連ミクリッツ病の病態、およびステロイド治療の標的として、炎症性サイトカイン関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子が関与している可能性が示唆された。

#### 文献

- 1) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz' s disease as an IgG4-related plasmacytic disease. Mod Rheumatol. 16: 335-340, 2006.
- 2) 高橋裕樹, 山本元久: IgG4 関連疾患. 日本シェーグレン症候群研究会 (編集), 住田孝之, 江口勝美 (監修) シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル. 診断と治療社, 東京, 2009; 172-184.



ステロイド治療が及ぼす IgG4 関連ミクリッツ病の唾液腺分泌能における長期的予後に関する検討

山本元久<sup>1</sup>、苗代康可<sup>1</sup>、田邊谷徹也<sup>1</sup>、小原美琴子<sup>1</sup>、鈴木知佐子<sup>1</sup>、  
山本博幸<sup>1</sup>、高橋裕樹<sup>1</sup>、今井浩三<sup>2</sup>、篠村恭久<sup>1</sup>

<sup>1</sup>札幌医科大学医学部 内科学第一講座

<sup>2</sup>札幌医科大学

【目的】ミクリッツ病 (MD) は、涙腺・唾液腺組織への炎症細胞浸潤にも関わらず、シェーグレン症候群とは異なり、ステロイド (ス剤) 治療によりその腺機能は短期的には改善を認める。しかし長期的にス剤治療を継続し、臨床的な寛解導入に成功した、または再燃を呈した症例の唾液腺機能を評価した報告はない。そこで今回、ス剤治療介入による、MD の唾液腺機能の長期的予後を検討した。

【方法】IgG4 関連 MD の診断基準を満たした 23 例を、現在の状況での寛解群 15 例、再燃群 8 例に分け、各々ス剤治療前、治療 1 か月後、現時点の唾液腺分泌能をサクソンテスト (ST) で評価した。

【結果】寛解群の治療前の ST は  $2.25 \pm 1.77$  (S.D.) g/2 分であった。治療 1 か月後は  $2.97 \pm 1.71$  g/2 分と増加し、現在 (治療期間 28.1 か月、平均 PSL 4.67 mg/日) は  $2.87 \pm 1.63$  g/2 分と維持されていた。一方、再燃群の治療前は  $3.04 \pm 2.58$  g/2 分であった。治療 1 か月後は  $4.21 \pm 2.28$  g/2 分と増加したが、現在 (治療期間 42.9 か月、平均 PSL 7.63 mg/日) は  $2.17 \pm 1.38$  g/2 分と有意に悪化していた ( $p < 0.05$ )。

【結論】寛解群ではス剤治療直後より、唾液腺機能は改善し維持され、一方、再燃群では一時的に腺機能は改善するも、その後有意に悪化した。従って MD の疾患活動性と唾液腺機能は相関することが示された。

## 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (JCR 2009) 抄録

### 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

山本元久<sup>1</sup>、苗代康可<sup>1</sup>、小原美琴子<sup>1</sup>、鈴木知佐子<sup>1</sup>、山本博幸<sup>1</sup>、  
高橋裕樹<sup>1</sup>、今井浩三<sup>2</sup>、篠村恭久<sup>1</sup>

<sup>1</sup>札幌医科大学医学部 内科学第一講座

<sup>2</sup>札幌医科大学

#### 【抄録日本語】

【目的】全身性 IgG4 関連疾患は、時間的・空間的に多臓器に炎症を生じる慢性疾患である。ステロイド（ス剤）導入後の反応は一般に良好であるが、ス剤減量により再燃（理学的な罹患部腫脹）を認める例が少なくない。そこで再燃に関連する臨床的因子を検討した。【方法】IgG4 関連ミクリッツ病（MD）診断基準（2008）を満たす 30 例を対象に、再燃群と寛解維持群で、臨床的項目（罹病期間、血清マーカー、ス剤開始量、臓器病変など）を解析した。【結果】再燃例は 8 例、うち 6 例に診断時に臓器病変（自己免疫性膵炎や間質性腎炎）を認め、寛解維持群に比し有意に高率であった。罹病期間、血清マーカー、ス剤開始量では差は認めなかった。【結論】臓器病変の合併が、MD の再燃に関連する因子として抽出された。今後、免疫抑制剤併用などの寛解維持療法の検討が必要と考えられる。

#### 【サマリー日本語】

全身性 IgG4 関連疾患は、ステロイド（ス剤）が奏効する病態であると考えられていたが、ス剤減量により再燃（罹患部腫脹）を認める症例の存在が明らかになってきた。そこで当科のミクリッツ病（MD）30 例を再燃群と寛解維持群に分け、臨床的項目を比較検討した。再燃例は 8 例で、両群間で罹病期間、血清マーカー、ス剤開始量は差を認めず、臓器病変の合併が、MD の再燃に関連する因子として抽出された。

## Clinical analysis of the patients with IgG4-related Mikulicz's disease presenting recurrence

Motohisa Yamamoto<sup>1</sup>, Yasuyoshi Naishiro<sup>1</sup>, Mikiko Ohara<sup>1</sup>,  
Chisako Suzuki<sup>1</sup>, Hiroyuki Yamamoto<sup>1</sup>, Hiroki Takahashi<sup>1</sup>,  
Kohzoh Imai<sup>2</sup>, Yasuhisa Shinomura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University  
School of Medicine

<sup>2</sup>Sapporo Medical University

### **【抄録英語】**

Objective: systemic IgG4-related plasmacytic syndrome is a chronic inflammatory disease involving multiple organs. At first, it was considered to be good responsible to steroid, but we often experience recurrent cases following tapering it. So we divided them to two groups, which was presenting recurrence or remission, and analyzed them. Methods: we evaluated clinical items (disease duration, serological data, initial amount of steroid and complications) in the both groups, which were consisted of 30 cases satisfied with the criteria of IgG4-related MD. Results: there were eight recurrent cases. Six patients had the complications, including AIP or TIN. The rate of complications in the recurrent group was significantly higher than that in the remission group. There was no significance in the other factors. Conclusion: it was extracted the organ involvement as the risk factor of the recurrence in MD.

### **【ファミリー英語】**

Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome was considered to be

good response to steroid, but recently we often experience recurrent cases following tapering it. So we analyzed the clinical items in eight recurrent cases and 22 remission cases with Mikulicz's disease. It was extracted the organ involvement (autoimmune pancreatitis or tubulointerstitial nephritis) as the risk factor of the recurrence in Mikulicz's disease.

# 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

*Clinical analysis of the patients with IgG4-related Mikulicz's disease  
presenting recurrence*

札幌医科大学医学部 第1内科(消化器・免疫内科)

札幌医科大学

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



## 目的

日本シエーグレン症候群学会にて、IgG4関連ミクリッツ病の診断基準が承認され、IgG4関連疾患の認知度は高まりつつある。

IgG4関連ミクリッツ病は、ステロイド反応性が良く、当初は予後良好な病態と考えられたが、症例数の増加に従い、ステロイド減量とともに、再燃する症例も意外に多いことが解ってきた。

今回、私たちは、再燃を呈したIgG4関連ミクリッツ病を解析することにより、その危険因子を探索した。



## 方法

1997年以降に、札幌医科大学附属病院を受診し、1年以上経過を追えているIgG4関連ミクリッツ病30例を対象とした。

理学的・画像的に、涙腺または唾液腺の再腫脹を確認し得たものを『再燃』と定義し、再燃時の状況を評価した。また『再燃群』と『寛解維持群』の治療開始前における、臨床的項目（罹病期間、血清マーカー、ステロイド開始量、臓器病変の有無など）を検討し、危険因子項目を抽出した。

# IgG4関連ミクリッツ病の分類基準

(日本シェーグレン症候群学会 2008)

1. 涙腺、耳下腺、顎下腺の持続性(3か月以上)、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
2. 血清学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
3. 涙腺、唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4陽性/IgG陽性細胞が50%以上)を認める。



診断は、項目1と、項目2または項目3を満たすこと

## 結果

### 再燃時の症例プロフィール(1)

全症例の平均観察期間 46.7 ± 36.2 か月

再燃例 10例 (男性 5例、女性 5例)

平均観察期間 51.3 ± 40.1か月

平均発症年齢 45.5 ± 15.6 歳

再燃までの期間 38.2 ± 28.9か月

再燃形式 涙腺腫脹 8例、TIN再燃 1例、  
AIP再燃 1例、後腹膜線維症再燃 1例、  
肺結節影新規出現 1例

## 再燃時の症例プロフィール(2)

再燃時のステロイド量 **7.1 ± 3.3 mg/日 (0 -10)**  
乾燥自覚症状の再燃 **8例**

再燃時の血清 IgG **1762 ± 499 mg/dl(1180 - 2590)**  
CH50低下 **2例(発症時低下 1例)**  
免疫複合体(ICmRF)高値 **3例(発症時高値 4例)**

### 再燃後の治療

ステロイド増量 **5例**  
免疫抑制剤併用 **2例(AZA、CsA)**  
維持(検討中) **4例**