

201024134A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ミクリッツ病および IgG4 関連疾患の 診断および

治療方法の更なる推進に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 苗代 康可

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

[1] 総括研究報告

研究代表者	苗代 康可	 1
分担研究者	高橋 裕樹、山本 元久、氷見 徹夫、高野 賢一、 吉田 英昭	

[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		 9
研究代表者	苗代 康可	
分担研究者	高橋 裕樹、山本 元久、氷見 徹夫、高野 賢一、 吉田 英昭	

[3] 資料 1 報告書用参照図	 2 1
資料 2 研究成果の刊行物	 2 7

[1] 総括研究報告

ミクリッツ病および IgG4 関連疾患の診断および治療方法の更なる推進に関する研究

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

氷見徹夫 札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科 教授

高野賢一 札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科 助教

吉田英昭 札幌医科大学医学部内科学第二講座 講師

研究要旨

IgG4 関連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。 臨床上的問題点として、シェーグレン症候群として診断されることがや、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。 IgG4 関連ミクリッツ病は、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、IgG4 関連ミクリッツ病の病態を明らかにするため DNA アレイを使用し、IgG4 関連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った。 また IgG4 関連ミクリッツ病および IgG4 関連疾患は、稀発性である（疾患に対する無知にも起因している）ため、その病態生理の解明や治療法の検討には症例の集積が必要である。 また行政施策など、さまざまな対策を行う場合、現在の IgG4 関連ミクリッツ病の診療に関する実態や将来予測が、きわめて重要となる。 その中でも、数の捕捉、すなわち罹患率や有病率などの把握は最も基本的な事項であるため IgG4 関連ミクリッツ病の疫学的検討（詳細は分担研究報告書を参照）を全国的に行った。

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する一群を見出した。

この一群はシェーグレン症候群と異なり、ステロイド治療によって腺腫脹が速やかに消退し、腺分泌能の改善が認められた。 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)。さらにミクリッ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癒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。

また IgG4 関連ミクリッツ病に関する疫学調査は、いまだ行われておらず、今後、行政施策など、さまざまな対策を行う場合、日本におけるミクリッツ病の実態を把握しておくことが重要と考え、ミクリッツ病に関する全国疫学調査を行った。

B. 研究方法：

I. DNAアレイ解析

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アレイにて包括的に行った。ミクリッ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、札幌医科大学附属病院第一内科通院中のミクリッ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. 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 (Affymetrix 社)。

c. 再現性の確認

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。

II. 全国疫学調査

全国疫学調査は、患者数推計のための一次調査と、臨床疫学像を把握するための二次調査から構成した。一次調査は病床数200以上のきわめて多数の医療機関に対して行い、回収率を高めるために患者数の報告のみにとどめ、二次調査では個々の患者の人口学的事項、臨床的事項を調査した。患者の性別、発症および診断時の年月日など、ほとんどの疾患に共通な項目と、症状、診断、治療など疾患に固有の項目を設定した。また、二次調査においても返送率を高めるため、調査項目数を限定し、回答しやすい質問形式としておこなった。

1. 一次調査票の送付と回収

日本全国に存在する病院を対象に病床数(大学病院、500床以上、200床以上500床未満)に分け、それぞれ内科、眼科、耳鼻咽喉科に対し一次調査票を送付し、回答を得た。

2. 二次調査票の送付と回収

一次調査の返答のあったもののうち、ミクリツ病の症例があり、かつ二次調査への協力の承諾が得られたものに対し二次調査票を送付し、回答を得た。二次調査回収後、各項目についてまとめた。

(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、ミクリツ病治療前後の血液を収集し、核酸の発現プロファイルを DNA アレイ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)する分子を検討した結果。検討したミクリツ病3症例全てにおいて治療後発現減少する66分子を同定した(Fig. 1-1 参照)。また治療後増加(2倍以上)する分子についても検討したミクリツ病3症例全てにおいて治療後発現減少する43分子を同定した(Fig. 1-1 参照)。これらの分子はさらにリアルタイムPCRにて再現性を確認し、患者顎下腺組織をもちいた免疫染色にて、発現部位の同定を行った(Fig. 1-2a, b 参照)。同定された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、また診断メーカーとしての期待がもたれる。また全国的な患者の実態把握を行った。現在のミクリッツ病の診療に関する実態や将来予測が、今後きわめて重要となると考えられる。特に数の捕捉、すなわち罹患率や有病率などの把握は最も基本的な事項であるが、現在のところ大規模な疫学調査は行われていない。そのためIgG4関連ミクリッツ病の疫学的検討を全国的に行った。この全国疫学調査は、患者数推計のための一次調査と、臨床疫学像を把握するための二次調査から構成した。回答を受けた全国の病院において診断がなされているミクリッツ病患者数（一次調査回答より）は、441名であった。二次調査より詳細な情報が得られた患者数は256名であった。得られた情報をもとに全国のミクリッツ病患者を推計した。一次調査の結果をもとに全国の患者数を推計すると1079人であり、この数からも明らかなように、潜在患者数は相当数いると推測され、今後も国内外において疾患そのものに対する概念も含め普及させていく必要があると考えられる。

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

（資料：北海道医療新聞掲載記事参照）、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いる。当初は、北海道に症例が多いと思われていたが、2008年以降、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, 2009) (演題タイトル: The IgG4 syndrome, a new entity, 演者: H Takahashi) や 7th International Congress on Autoimmunity. (Ljubljana SLOVENIA, 2010) (演題タイトル: IgG4-related systemic diseases constitute a new clinical entity. 演者: H Takahashi) などでも報告を行い、大きな反響を得ている。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。

今回行った疫学調査により、IgG4 関連ミクリッツ病は当初、北海道、北陸、甲信越などの東日本に多い印象であったが、解析により全国に広く症例が存在していることが判明した。一次調査による全国推定患者数は1079名であった。また、都道府県における患者数のばらつきを見る限り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考えられる。また、合併症も多いことが判明し、様々な臓器合併症を呈する事が明らかになっている。本調査においても、ミクリッツ病の11.0%に自己免疫肺炎、8.2%に腎障害、15.2%に肺・気道病変、9.0%に後腹膜線維症が認められている。このほか頻度は少ないが、下垂体炎（0.4%）、甲状腺炎（4.3%）、前立腺炎（2.0%）などの合併が認められており、ミクリッツ病と診断した際には、内科的に全身検索を行い合併症の評価をしなければならないと考えられる。

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。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 66 分子を同定した。また治療後増加（2 倍以上）する分子も 43 分子同定した。
- 2) ミクリッツ病患者顎下腺組織内に特異的に発現する分子を同定した。
- 3) 本邦における IgG4 関連ミクリッツ病患者は全国に存在しており、推計で 1000 人をこえると考えられる。またその多くの患者に全身性の合併症が見られることからミクリッツ病と診断した際には、内科的に全身検索が必要である。

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; 30:565-568

Clinicopathological characteristics of patients with IgG-4-related tubulointerstitial nephritis.

Saiki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, Yamanoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubota Y, Taketa T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Miyazaki K, Masaki Y, Umehara H, Sugai S, Narita .
Kidney Int 2010, 78: 1016-1023

ミクリッツ病に合併する嗅覚障害に関する検討. 高野賢一, 山本元久, 亀倉隆太, 松宮 弘, 氷見徹夫. 日本耳鼻科学会会誌 2010, 49:121-12

A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease.

Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H.
Auris Nasus Larynx. 2011 May 13.
(資料参照)

The birthday of
a new syndrome: Ig4-related diseases
constitute a clinical entity.

Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K.
Autoimmunity Reviews 2010, 8:591-594
(資料参照)

Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome--the meaning of elevated serum levels of IgG4.

Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, Tabeya T, Ohara M, Naishiro Y, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y.

Intern Med. 2010;49(14):1365-70.

ミクリッツ病と IgG4. IgG4 関連疾患への誘いーIgG4 研究会モノグラフー.

山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可, 鈴木知佐子, 篠村恭久, 今井浩三.

監修 谷内江昭宏, 編集 川 成幸, 川野充弘. 前田書店. 金沢. 2010, pp69-77

IgG4 関連疾患.

高橋裕樹, 山本元久. 小池隆夫, 住田孝之 (編集). GUIDELINE 膠原病・

リウマチ. 診断と治療社. 東京. 2010, pp43-49

IgG4 関連疾患.

高橋裕樹. リウマチ病学テキスト. 日

本リウマチ学会生涯教育委員会 編.

診断と治療社. 東京. 2010, pp446-449

IgG4 関連疾患. 高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久. 日本臨牀 2010, 68(増刊号):597-600

IgG4 関連ミクリッツ病とシェーグレン症候群. 高橋裕樹, 鈴木知佐子, 山本元久, 苗代康可, 篠村恭久リウマチ科 2010, 43:257-276.

膠原病類縁疾患. IgG4 関連疾患. 臨床と研究. 高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久. 2010, 87:1237-1241

全身性 IgG4 関連疾患. 臨床病理. 山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久. 2010, 58:454-465

IgG4 関連疾患 [1] ミクリッツ病はシェーグレン症候群とは異なる病態. 山本元久. MMJ (The Mainichi Medical Journal) 2010, 6:118-119

IgG4 関連疾患 [2] 耐糖能障害の原因に自己免疫性膵炎の可能性. 山本元久. MMJ (The Mainichi Medical Journal) 2010, 6:166-167

IgG4 関連疾患 [3] 時間的・空間的多発性に病変が出現することが特徴. 山本元久. MMJ (The Mainichi Medical Journal) 2010, 6:222-223

連載ミクリッツ病とは? 第一回, 苗代康可, 北海道医療新聞平成22年11月5日号 (資料参照)

連載ミクリッツ病とは? 第二回, 苗代康可, 北海道医療新聞平成22年11月12日号 (資料参照)

連載ミクリッツ病とは? 第三回, 山本元久, 北海道医療新聞平成22年11月19日号 (資料参照)

連載ミクリッツ病とは? 第四回, 山本元久, 北海道医療新聞平成22年11月26日号 (資料参照)

連載ミクリッツ病とは? 第五回, 山本元久, 北海道医療新聞平成22年12月3日号 (資料参照)

2. 学会発表

IgG4-related systemic diseases constitute a new clinical entity. Takahashi H, Yamamoto M, Naishiro Y, Suzuki C, Imai K, Shinomura Y. 7th International Congress on Autoimmunity. 2010, Ljubljana (SLOVENIA).

Independence of Mikulicz's disease as a part of systemic IgG4-related disease. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Naishiro Y, Suzuki C, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. 7th International Congress on Autoimmunity. 2010, Ljubljana (SLOVENIA).

Independence of Mikulicz's disease, as a part of systemic IgG4-related disease, and the relation to the allergy. Yamamoto M, Takahashi H, Toyota M, Naishiro Y, Suzuki C, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. 14th International Congress of Immunology, 2010, Kobe.

ミクリッツ病と全身性 IgG4 関連疾患. 山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久. 第54回日本リウマチ学会総会. 2010, 神戸.

ミクリッツ病の治療効果判定における血清 TARC の有用性の検討. 山本元久, 田邊谷徹也, 一色裕之, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 苗代康可, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. 第54回日本リウマ

チ学会総会. 2010, 神戸.

IgG 4 病関連腎実質病変 24 例の検討. 佐伯敬子, 西 慎一, 伊藤朋之, 山崎 肇, 川野充弘, 山本元久, 高橋裕樹, 松井祥子, 中田真司, 平林 晃, 正木康史, 梅原久範, 菅井 進, 住田孝之, 成田一衛. 第 54 回日本リウマチ学会総会. 2010, 神戸.

IgG4 病関連疾患診断における IgG4 値, IgG4/IgG 比の検討. 正木康史, 黒瀬 望, 北川和子, 山本元久, 高橋裕樹, 川野充弘, 佐伯敬子, 松井祥子, 安積 淳, 中田真司, 折口智樹, 西山 進, 坪井洋人, 坪田一勇, 江口勝美, 住田孝之, 菅井 進, 梅原久範. 第 54 回日本リウマチ学会総会. 2010, 神戸.

ミクリッツ病における顎下腺の組織学的検討. 高野憲一, 山本元久, 苗代康可,

氷見徹夫. 第 23 回日本口腔咽頭科学会総会. 2010, 東京.

IgG4 関連疾患—過去、現在、そして未来へ. 山本元久. 第 30 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 2010, 浜松.

腎に局限した IgG4 関連疾患の一例. 岡崎雄介, 田中希尚, 山本 諭, 山下智久, 萩原 誠, 富樫信彦, 古橋真人, 吉田英昭, 三浦哲嗣, 山本元久, 苗代康可. 第 40 回日本腎臓学会東部学術大会. 2010, 宇都宮.

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

IgG4 関連ミクリッツ病の全国疫学調査

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
氷見徹夫 札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科 教授
高野賢一 札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科 助教
吉田英昭 札幌医科大学医学部内科学第二講座 講師

研究要旨

ミクリッツ病および IgG4 関連疾患は、稀発性である（疾患に対する無知にも起因している）ため、その病態生理の解明や治療法の検討には症例の集積が必要である。また行政施策など、さまざまな対策を行う場合、現在のミクリッツ病の診療に関する実態や将来予測がきわめて重要となる。その中でも、数の捕捉、すなわち罹患率や有病率などの把握は最も基本的な事項である。そのため IgG4 関連ミクリッツ病の疫学的検討を全国的に行った。この全国疫学調査は、患者数推計のための一次調査と、臨床疫学像を把握するための二次調査から構成した。一次調査は病床数 200 以上のきわめて多数の医療機関に対して行い、回収率を高めるために患者数の報告のみにとどめ、二次調査では個々の患者の人口学的事項、臨床的事項を調査した。患者の性別、発症および診断時の年月日など、ほとんどの疾患に共通な項目と症状、診断、治療など疾患に固有の項目を設定した。また二次調査においても返送率を高めるため調査項目数を限定し回答しやすい質問形式としておこなった。

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。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。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。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。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 年にはミクリッツ病と診断され

てい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。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。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と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。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。

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 IgG のサブクラスを分析した。その結果ミクリッツ病患者では血清 IgG4 レベルが高いこ

とが明らかになり世界に先んじて報告した。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。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、世界でも広く論じられるようになってきている。今後日本において行政施策など、さまざまな対策を行っていく場合、現在のミクリッツ病の診療に関する実態や将来予測がきわめて重要となる。その中でも、数の捕捉、すなわち罹患率や有病率などの把握は最も基本的な事項である。そのため IgG4 関連ミクリッツ病の疫学的検討を全国的に行った。本研究では、全国疫学調査を行い全国の患者数を把握するとともに、診断には「IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準 (2008)」が利用されているか否か、患者の合併症はいかなるものがあるか、治療は適切に行われているかなどを明らかにすることを目的とした。

J. 研究方法

1. 日本全国に存在する病院を対象に病床数 (大学病院、500床以上、200床以上500床未満) に分け、それぞれ内科、眼科、耳鼻咽喉科に対し一次調査票 (Fig. 2-1 参照) を送付した。一次調査における質問は以下の通り。

①貴科におきまして、現在、下記の 1) ~ 3) のすべての条件を満たす患者さまは何人おられますでしょうか。

両側性、対称性に涙腺と唾液腺（耳下腺または／および顎下腺）腫脹を持続性に認める。涙腺または／および唾液腺について、組織学的に著明な炎症細胞浸潤を認める。

典型的なシェーグレン症候群、サルコイドーシスや悪性リンパ腫を除外できる。・・・・・・（ ）人

②さらに血清学的に IgG4 高値(135 mg/dl 以上)を示す、または組織を抗 IgG4 抗体で免疫染色を行い、多数の陽性細胞を認める患者さま（IgG4 関連ミクリッツ病と診断された患者さま）は何人おられますでしょうか。（検査されていない場合は未記入で結構です。）

・・・・・・（ ）人

③二次調査に協力します

☐はい / ☐いいえ

2. 一次調査の返答のあったものの内、ミクリッツ病の症例があり、かつ二次調査への協力の承諾が得られたものに対し二次調査票（Fig. 2-2参照）を送付した。

3. 二次調査における質問事項は以下の通り。

- ①患者の性別および診断時の年齢
- ②診断名および合併症
- ③診断の際、IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準の使用の有無
- ④血清 IgG 値および血清 IgG4 値
- ⑤抗核抗体の有無、リウマトイド因子の有無および他の自己抗体の有無
- ⑥合併症について
自己免疫性膵炎の有無
腎障害の有無

肺・気道病変の有無

後腹膜線維症の有無

下垂体炎の有無

甲状腺炎の有無

前立腺炎の有無

その他の有無

⑦治療の有無

⑧初期治療としてのステロイド投与量

⑨現在の治療としてのステロイド投与量
および免疫抑制剤併用の有無

⑩現在の状態は寛解か再燃か死亡か不明

二次調査回収後、各項目についてまとめた。

（倫理面への配慮）

回収された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

L. 一次調査の対象病院への送付と回収率について

全国の 200 床以上を有する病院の内科（リウマチ・膠原病科を含む）を対象に大学病院 108 箇所（100%）、500 床以上の病院の内科 320 箇所（100%）、200 床以上 500 床未満の病院の内科 572 箇所（33%）へ一次調査票を送付した（() 内は抽出率）。大学病院からは 58 箇所（53.7%）、500 床以上の病院の内科からは 110 箇所（34.4%）、200 床以上 500 床未満の病院の内科からは 217 箇所（37.9%）から回答を得た（() 内は回収率）。そのうち患者が存在し、かつ二次調査への協力が可能であると答えた大学病

院 30 箇所、500 床以上の病院の内科 22 箇所、200 床以上 500 床未満の病院の内科 11 箇所へ二次調査票を送付した。

同様に全国の 200 床以上を有する病院の眼科を対象に大学病院 103 箇所 (100%)、500 床以上の病院の眼科 260 箇所 (100%)、200 床以上 500 床未満の病院の眼科 637 箇所 (70%) へ一次調査票を送付した (() 内は抽出率)。大学病院からは 44 箇所 (42.7%)、500 床以上の病院の眼科からは 94 箇所 (36.2%)、200 床以上 500 床未満の病院の眼科からは 224 箇所 (35.2%) から回答を得た (() 内は回収率)。そのうち患者が存在し、かつ二次調査への協力が可能であると答えた大学病院の眼科 7 箇所、500 床以上の病院の眼科 7 箇所、200 床以上 500 床未満の病院の眼科 4 箇所へ二次調査票を送付した。

また同様に全国の 200 床以上を有する病院の耳鼻咽喉科を対象に大学病院 101 箇所 (100%)、500 床以上の病院の耳鼻咽喉科 261 箇所 (100%)、200 床以上 500 床未満の病院の耳鼻咽喉科 638 箇所 (75%) へ一次調査票を送付した (() 内は抽出率)。大学病院からは 49 箇所 (48.5%)、500 床以上の病院の耳鼻咽喉科からは 103 箇所 (39.5%)、200 床以上 500 床未満の病院の耳鼻咽喉科からは 242 箇所 (37.9%) から回答を得た (() 内は回収率)。そのうち患者が存在し、かつ二次調査への協力が可能であると答えた大学病院の耳鼻咽喉科 19 箇所、500 床以上の病院の耳鼻咽喉科 18 箇所、200 床以上 500 床未満の病院の耳鼻咽喉科 16 箇所へ二次調査票 (Fig. 2-2) を送付した。

2. 二次調査対象病院への送付と回収率について

二次調査は大学病院の内科 30 箇所、500 床以上の病院の内科 22 箇所、200 床以上 500 床未満の病院の内科 11 箇所に送付し、それぞれ 26 箇所 (86.7%)、14 箇所 (63.6%)、8 箇所 (72.7%) から回答を得た (() 内は回収率)。また大学病院の眼科 7 箇所、500 床以上の病院の眼科 7 箇所、200 床以上 500 床未満の病院の眼科 4 箇所に送付し、それぞれ 6 箇所 (85.7%)、5 箇所 (71.4%)、3 箇所 (75.0%) から回答を得た (() 内は回収率)。さらに大学病院の耳鼻咽喉科 19 箇所、500 床以上の病院の耳鼻咽喉科 18 箇所、200 床以上 500 床未満の病院の耳鼻咽喉科 16 箇所に送付し、それぞれ 15 箇所 (78.9%)、12 箇所 (66.7%)、11 箇所 (68.8%) から回答を得た (() 内は回収率)。

3. 患者数

全国の病院において診断がなされているミクリツ病患者数 (一次調査回答より) は、441 名であることが明らかになった。二次調査より詳細な情報が得られた患者数は 256 名であった。その内訳は、大学病院の内科で診断されているものが 127 名、500 床以上の病院の内科では 21 名、200 床以上 500 床未満の病院の内科では 7 名、大学病院の眼科では 17 名、500 床以上の病院の眼科では 9 名、200 床以上 500 床未満の病院の眼科では 2 名、大学病院の耳鼻咽喉科では 40 名、500 床以上の病院の耳鼻咽喉科では 20 名、200 床以上 500 床未満の病院の耳鼻咽喉科では 12 名であった。

患者の分布については Fig. 2-3 に示すように、北海道に 32.4%にあたる 83 人が存在し、次いで東京都、大阪府が同数であり 8.98%にあたる 23 人が存在していた。

4. 患者の年齢と性差

報告された患者 256 名の性差 ((図 3a)) と年代別における分布 (図 3b) を示す。

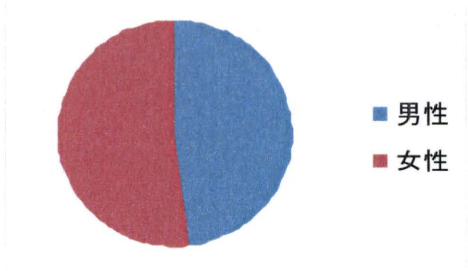


図 3-a ミクリッツ病患者 256 名の性差

性差においては男性 48.0%、女性 52.0% とやや女性に多いものの、ほぼ同程度であり、性差は無かった。 また年代に関しては男女とも 50 代から 70 代に多く、中年以降に見られる疾患と考えられる。

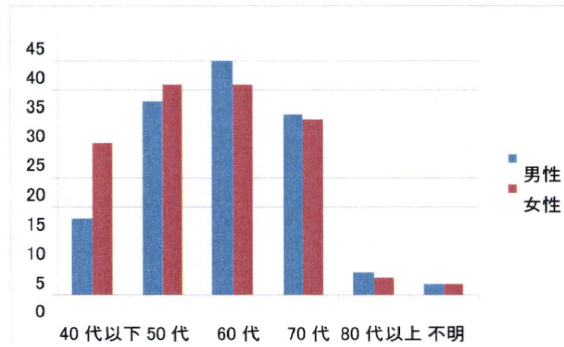


図3-b ミクリッツ病患者の年代別分布

5. 診断について

診断に関して、IgG4関連ミクリッツ病の診断基準がシェーグレン症候群学会より承認されている。報告された症例のうち、135人 (52.7%) と半数以上が、この

診断基準を用いて診断されたものであった (図4)。一方、診断基準を使用していないものは40.2%であった。

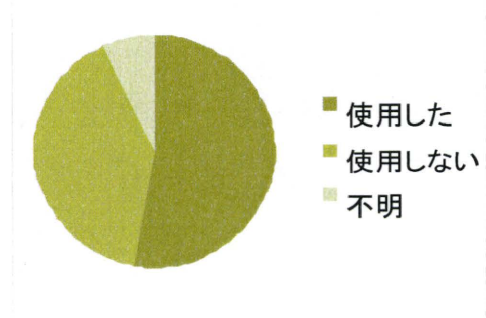


図 4 IgG4 関連ミクリッツ病診断基準使用の有無

6. 合併症について

ミクリッツ病の 11.0%に自己免疫膵炎、8.2%に腎障害、15.2%に肺・気道病変、9.0%に後腹膜線維症が見られた (図 5a)。このほか頻度は少ないが、下垂体炎 (0.4%)、甲状腺炎 (4.3%)、前立腺炎 (2.0%) が認められている。 合併症の割合については図 5b に示すように、肺・気道病変の合併が多く、ついで自己免疫性膵炎、後腹膜線維症の合併が多く見られた。 また、腎障害においては、間質性腎炎であるものが 67.0%と大部分を占め (図 6)、肺・気道病変においては肺病変が圧倒的に多い (図 7)。 後腹膜線維症においては水腎症を伴うもの (42.9%)、伴わないもの (51.4%) がおおよそ半々であった (図 8)。

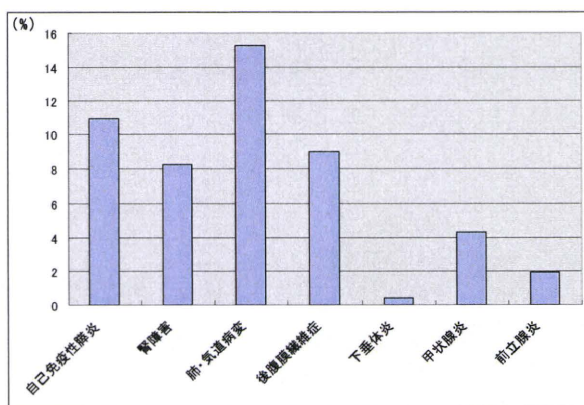


図 5a 合併症：ミクリッツ病への合併頻度

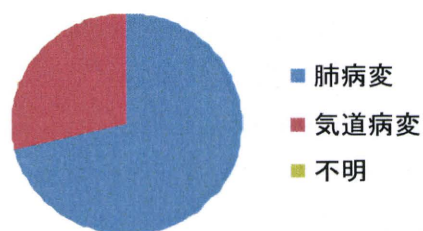


図 7 肺・気道病変について

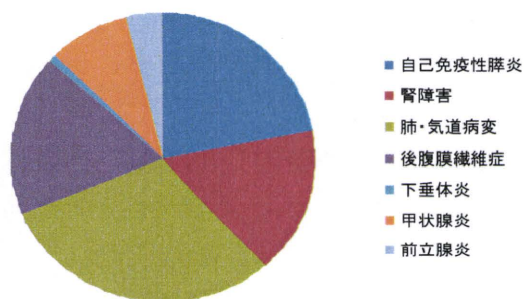


図 5b 合併症の割合

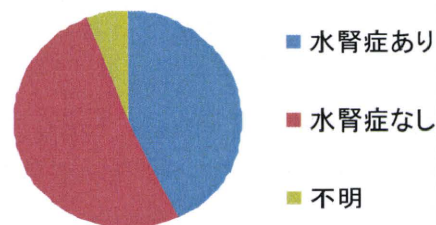


図 8 後腹膜線維症について

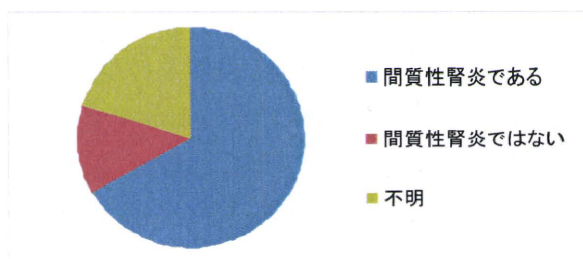


図 6 腎病変について

7. 合併症の有無と治療および現在の状態について

合併症は256人中109人（42.6%）に見られ（図9）、治療は合併症を有している患者に対してより多くのステロイドが投与されている傾向にあった（図10）。

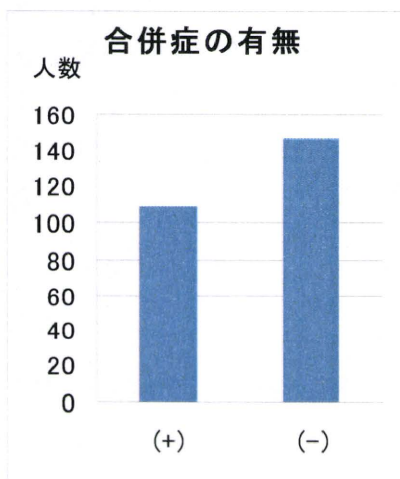


図9 合併症の有無

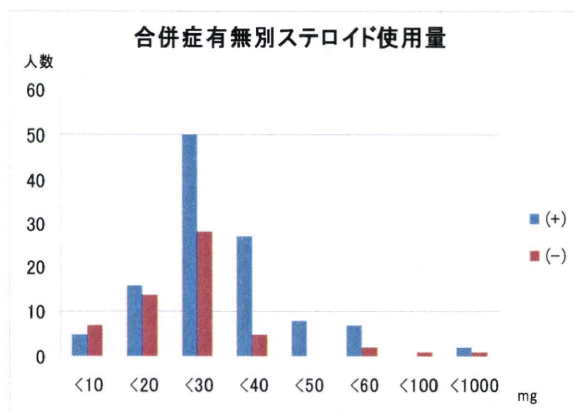


図10 合併症の有無と投与ステロイド量

M. 考察

ミクリッツ病は、我々が従来シェーグレン症候群と診断されていた患者の中に見出した涙腺・唾液腺の持続性腫脹を呈し、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である。これらの症例は、その臨床像から 1880 年代に Johann von Mikulicz-Radecki が報告した疾患であるミクリッツ病に該当するものと考えられる。最近までシェーグレン症候群の亜型とされていたが、我々が血清学的解析

を行った結果、ミクリッツ病は著明な高 IgG4 血症を呈することを発見した。さらにシェーグレン症候群と異なり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にも関わらず、悪性疾患と誤診され無用な手術が行われたり、診断がつかず放置されることもしばしばある。迅速に診断することで、他の疾患と誤診され無用な外科手術や薬物の投与を避けることができる。そのためミクリッツ病及び IgG4 関連疾患の病態解析のための研究実施とともに概念の認知・普及を内科にとどまらず耳鼻咽喉科、眼科、口腔外科等にも行い、さらには国外に対しても行ってきた (Brest, France, October 1-3, 2009 The 10th International Symposium on Sjögren's Syndrome, The IgG4 syndrome, a new entity : H Takahashi (Japan)) や (7th International Congress on Autoimmunity. (Ljubljana SLOVENIA, 2010) (演題タイトル : IgG4-related systemic diseases constitute a new clinical entity. 演者 : H Takahashi) など)。特に北海道における疾患概念の普及に力を入れてきたことより、本学附属病院における症例数も着実に増加した。本調査においては他の都府県より相当多くの患者 (89 人, 20%) が北海道から報告された。

一次調査の結果をもとに全国のミクリッツ病患者を推計したところ 1079 人であった。この数からも明らかなように、潜在患者数は相当数いると推測され、今後も国内外において疾患そのものに対する概念も含め普及させていく必要がある。

ミクリッツ病は、慢性の涙腺・唾液腺炎であるため、従来は、その診療は眼科や耳鼻咽喉科が主体になって行われていた。しかし現在、ミクリッツ病は全身性 IgG4 関連疾患の一部分症 (IgG4 関連涙腺・唾液腺炎) と位置づけられ、また様々な臓器合併症を呈する事が明らかになっている。本調査においても、ミクリッツ病の 11.0% に自己免疫腭炎、8.2% に腎障害、15.2% に肺・気道病変、9.0% に後腹膜線維症が認められている。このほか頻度は少ないが、下垂体炎 (0.4%)、甲状腺炎 (4.3%)、前立腺炎 (2.0%) などの合併が認められており、ミクリッツ病と診断した際には、内科的に全身検索を行い合併症の評価をしなければならないと考えられ、内科をはじめ、眼科や耳鼻咽喉科をはじめとする多領域にわたり、その理解が求められる。

治療に関して、合併症の有無とステロイドの初期投与量を見てみると、合併症の有無に係らず、30mg/日の投与が多く、合併症のあるものでは、40mg/日以上での投与が行われることが多い。これは、自己免疫腭炎の治療に準じて臓器障害を伴わない場合にはプレドニゾン 0.6mg/kg/日から治療が開始され、合併症による臓器障害を認める場合は、プレドニゾン 0.8mg/kg/日以上での投与が行われているものと推察される。

ミクリッツ病は認識されてからまだ十年ほどしか経たない疾患概念のため、病因、治療法をはじめ、まだ解決しなくてはならないことが多く存在している。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。さらに病態の解明をすすめ、診断基準および治療法を確立し、認知・普及を行うことで、より多くの患者の予後の改善およびQOLの回復を図っていくことが必要であると考ええる。

N. 結論

- 1) IgG4 関連ミクリッツ病に関する全国疫学調査を行った。全国には 1000 人以上の患者が存在することが推測された。
- 2) ミクリッツ病は全国に広く存在し、発症のピークは 50-70 歳であり、女性と男性はほぼ半々であった。
- 3) ミクリッツ病はさまざまな全身性の合併症を有するため、診断時には全身の検索が必要である。

O. 健康危険情報

特筆すべき点なし

P. 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; 30:565-568

Clinicopathological characteristics of patients with IgG-4-related tubulointerstitial nephritis.