

Saiki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, Yamamoto 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.

IgG4 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.

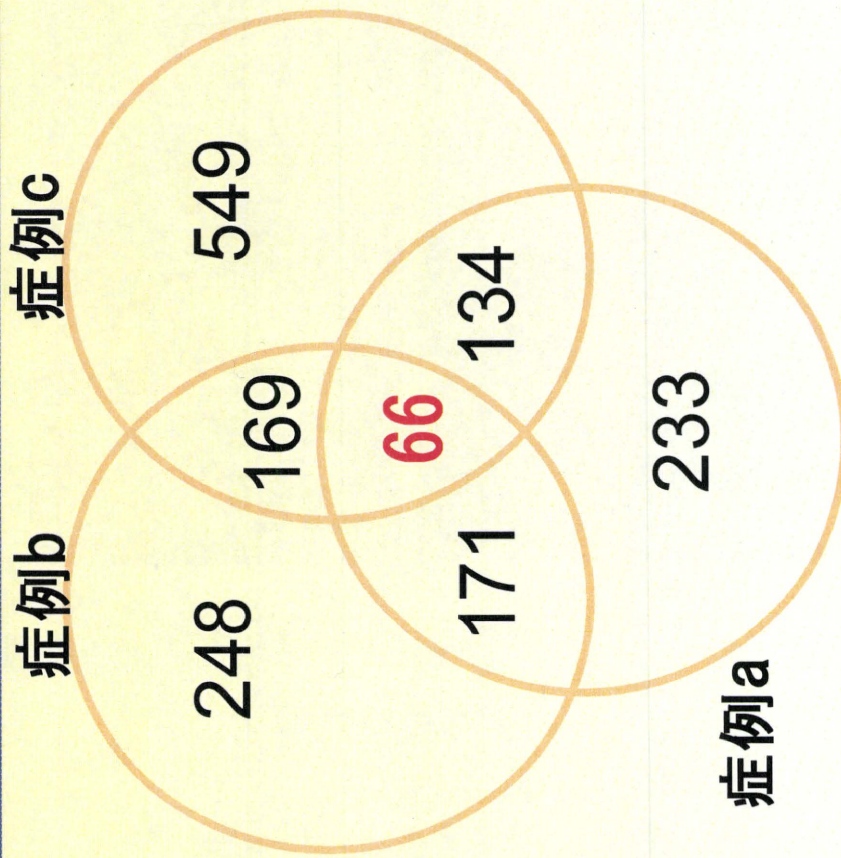
腎に局限した IgG4 関連疾患の一例. 岡崎
雄介, 田中希尚, 山本 諭, 山下智久,
萩原 誠, 富樫信彦, 古橋真人, 吉田英
昭, 三浦哲嗣, 山本元久, 苗代康可. 第
40 回日本腎臓学会東部学術大会. 2010,
宇都宮.

Q. 知的財産権の出願登録状況
なし

[3] 資 料

発現変化した遺伝子数

治療後発現が1/2倍以下に減少



治療後発現が2倍以上に増加

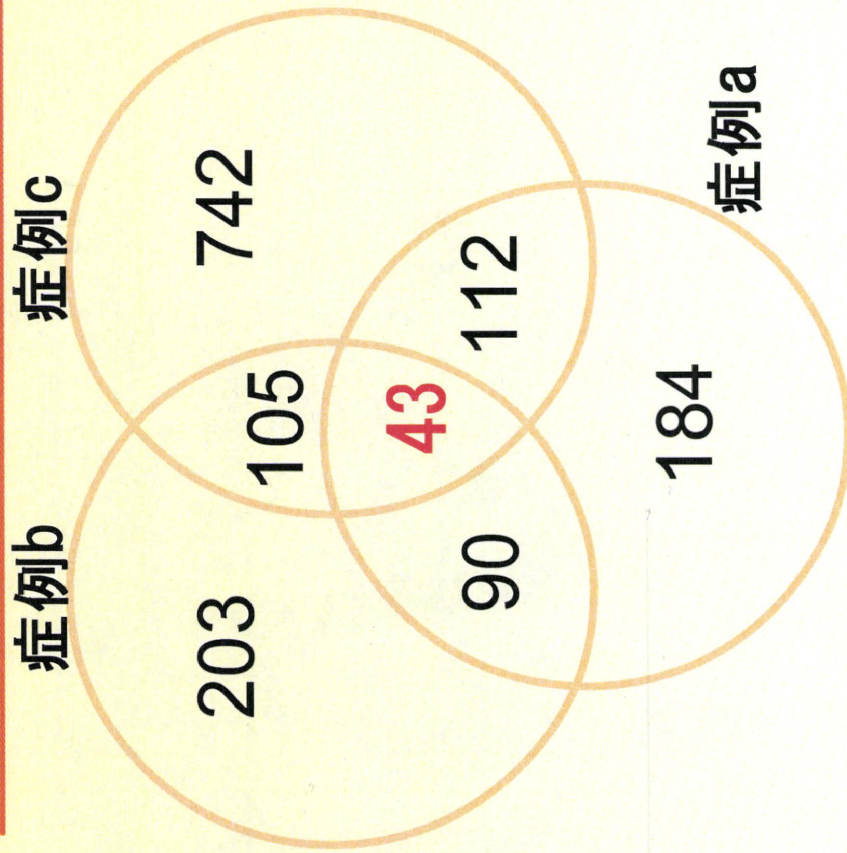
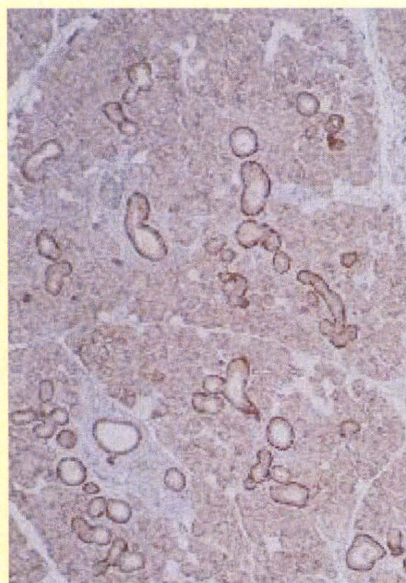


Fig. 1-1

MD-1



x40



x200

Mikulicz's disease
ミクリッツ病顎下腺

Sialolith
唾石症

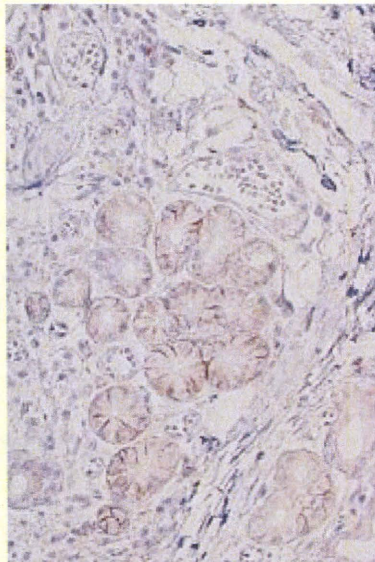
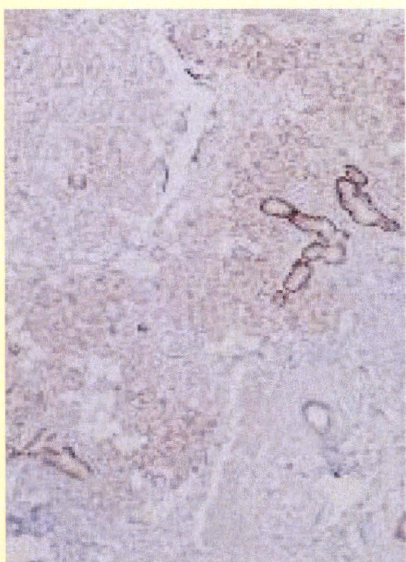
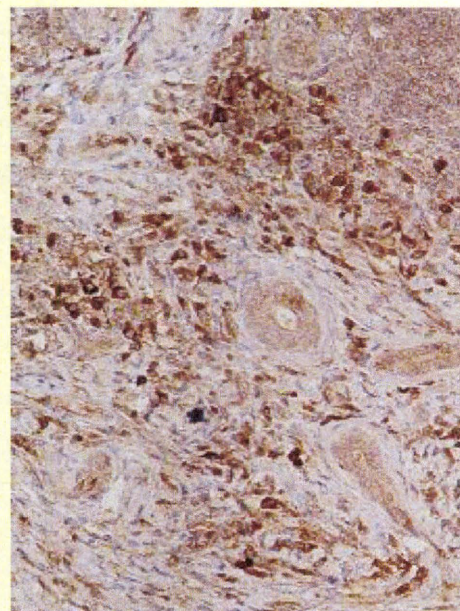
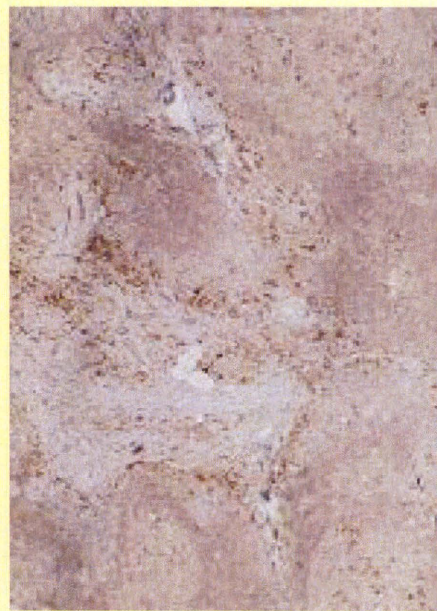
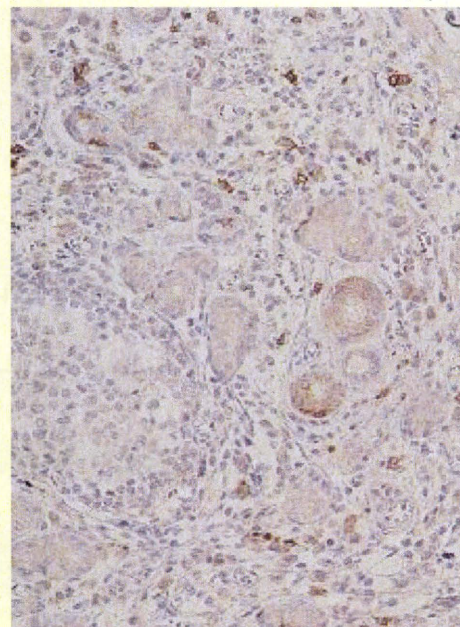
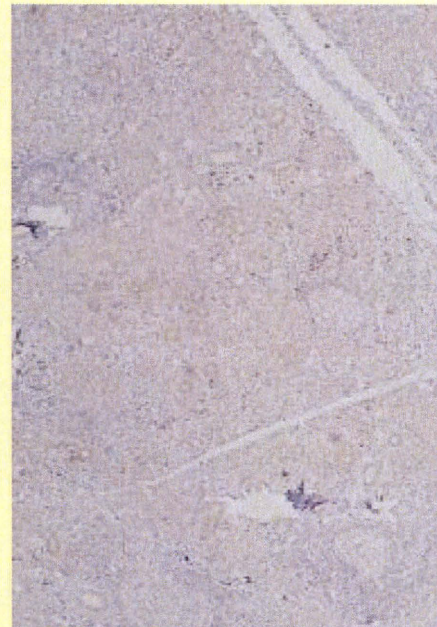


Fig. 1-2a



Mikulicz's disease
ミクリッツ病顎下腺
Mikulicz's disease



Sialolith
唾石症
sialolith

Fig. 1-2b

ミクリッツ病

有病者数全国一次調査用紙

貴診療科名 (病院 科)

- 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。
- 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。

例

(必ずご記入下さい)

- 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。)

例

2010年11月30日までにご返送頂けましたら幸いです。
どうぞよろしくお願い申し上げます。

Fig. 2-1 一次調査票

ミクリッツ病全国疫学調査票

2011年

貴施設名 _____ 病院 _____ 科 _____ 記載者ご氏名 _____

性別 ☐ 男性 ☐ 女性 診断時年齢 _____ 歳

診断名 ミクリッツ病 (その他合併症: _____)

診断の際、IgG4関連ミクリッツ病の診断基準(日本シェーグレン症候群学会)を
☐ 使用した ☐ 使用しなかった

血清IgG	mg/dl	血清IgG4	mg/dl
抗核抗体	☐ 陽性(_____ 倍、染色型 _____)	☐ 陰性	
リウマトイド因子	☐ 陽性	☐ 陰性	
他の自己抗体	☐ 陽性(_____)	☐ 陰性	

合併症

自己免疫性膵炎	☐ あり ☐ なし
腎障害	☐ あり(☐ 間質性腎炎である ☐ でない) ☐ なし
肺・気道病変	☐ あり(☐ 肺病変 ☐ 気道病変) ☐ なし
後腹膜線維症	☐ あり(☐ 水腎症あり ☐ 水腎症なし) ☐ なし
下垂体炎	☐ あり ☐ なし
甲状腺炎	☐ あり ☐ なし
前立腺炎	☐ あり ☐ なし
その他	☐ あり(_____) ☐ なし

治療 ☐ あり ☐ なし

初期治療 ステロイド _____ mg/日

現在の治療 ステロイド _____ mg/日、免疫抑制剤(_____)併用 ☐ あり ☐ なし

現在の状態 ☐ 臨床的に寛解 ☐ 再燃 ☐ 死亡 ☐ 不明

ご協力ありがとうございました。

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班

Fig. 2-2 二次調査票



Fig. 2-3 全国患者数
(回答分)

シェーグレン症候群とミクリッツ病の臨床像の違い

	ミクリッツ病	シェーグレン症候群
発症好発年齢	50～60代	40～50代
性差	女性に多い(3:1)	女性に多い(20:1)
腺腫脹	持続性	反復性、自然消退
乾燥性角結膜炎	なし、または軽度	あり
唾液腺分泌障害	なし、または軽度	あり
ステロイド反応性(腺分泌)	非常に良好	不変
血清IgG	高値	高値
抗核抗体	陰性例が多い	陽性例が多い
抗SS-A/SS-B抗体	ほとんど陰性	陽性
血清IgG4	著明に高値(30%前後)	基準値内～軽度
組織	IgG4陽性形質細胞浸潤を認める	IgG4陽性形質細胞浸潤を認めない

ミクリッツ病

北海道医療新聞 平成22年10月22日号 ミクリッツ病紹介記事

高い血中IgG4

ステロイド奏効

シェーグレンと鑑別し治療

札幌大1内

涙腺や唾液腺が腫脹する原因不明のミクリッツ病について、同一視されてきたシェーグレン症候群より血中IgG4が高値、ステロイド治療で奏効すること、札幌大内科学第一講座グループの研究で分かっていた。二十一年度から厚生労働省研究班(研究代表者・苗代康可札幌大医療人育成センター講師)が設置され、分子レベルで病態解明と新規治療法を追究している。

ミクリッツ病は十九世紀末に、シェーグレン症と指摘され、「シェーグレン」に由来する「シェーグレン症候群」として同グループは、十年以上前からシェーグレン症候群との違いを精査し、「相対的に男性に多い」「腺腫脹は持続性」「抗IgG4抗体は陰性」「ステロイド反応性は良好」

「ミクリッツ」に関連する自己免疫性疾患、間質性腎炎、自己免疫性下垂体炎などの合併症も多く、適切な治療も求められている。同グループ外来には眼科、耳鼻咽喉科、内科を經由し患者紹介されており、苗代講師は「ステロイドで治療可能なミクリッツ病」について、

リッツ病患者を見逃さないよう、周知しなければならぬ。研究班は病因を分子レベルで解明し、診たい考えだ。

解剖テーマに特別講演

来月6日ヘルニアを学ぶ会

第三回日本ヘルニア学会道支部総会(ヘルニアを学ぶ会)が十一月六日午後一時から、中央区の札幌厚生病院講堂で開かれる。特別講演「ヘルニアの解剖再訪」(佐藤達夫東京医科歯科大名誉教授)と一般演題を企画した。問い合わせは、みやざき外科・ヘルニアクリニック 011(209)5283、Eメール mthe

細胞内へ外部からの刺激を伝達するG蛋白質共役型受容体であるエンドセリン受容体(ETR)に焦点を当て、研究を推進。リガンド刺激により細胞内に取り込まれた受容体は、分解もしくは再び細胞膜表面に戻る(リサイクリング)。

薬理学分野

薬理学分野では、研究を推進。リガンド刺激により細胞内に取り込まれた受容体は、分解もしくは再び細胞膜表面に戻る(リサイクリング)。

助教

ミクリッツ病は、一八八八年に、ポーランドの外科医Johann von Mikuliczが報告した疾患で、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疾患で、腫脹した組織には、著明なリンパ球浸潤を認めるものとされている。

図にミクリッツの最初の論文に記載されたミクリッツ病患者の顔貌を示す。その後一九二七年には、シェーグレンが、原因不明例をミクリッツ病と呼び、結核やリンパ腫に続発する例をミクリッツ症候群と定義すると報告している。

しかし、その後ミクリッツ病やミクリッツ症候群という病名は使われなくなってしまう。なぜか？ それは、ミクリッツ病がシェーグレン症候群の亜型と考え

ミクリッツ病とは？

第1回

札幌大医療人育成センター

苗代康可講師



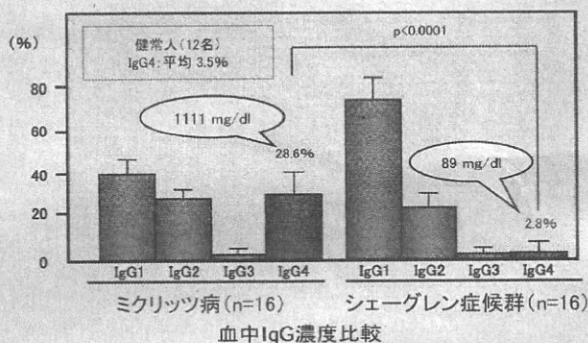
シエーグレンの報告を英語へ翻訳した後に確立された。

モーガンとキャッスルマンはミクリッツ病と診断された十八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シェーグレン症候群が、病理組織学的に同様であることに着目し、一九五三年にミクリッツ病と診断されたほとんどの症例がシェーグレン症候群の一亜型であると報告している。

それ以来、ミクリッツ病がシェーグレン症候群の亜型であると考えら



ミクリッツ先生の最初の論文に記載されたミクリッツ病患者の顔貌(1892年)



ミクリッツ病とシェーグレン症候群の臨床的差異

	ミクリッツ病	シェーグレン症候群
性差	相対的に男性に多い	女性に多い(1:20)
腺腫脹の性状	持続性	反復性・自然消退
乾燥性角結膜炎	軽度～中等度	中等度～高度
唾液腺分泌障害	軽度～中等度	中等度～高度
血清IgG	正常～著明高値	正常～高値
抗核抗体	陰性例が多い	陽性例が多い
抗SS-A/SS-B抗体	陰性	陽性例(70%/30%)
血清補体価	正常～低下	正常
ステロイド反応性	良好	不変、ときに改善
(腺分泌の回復)		

シエーグレン症候群と診断されることを報告した。

さらに表に示すように、シエーグレン症候群との臨床的違いも明らかになっている。これらはミクリッツ病がシェーグレン症候群とは全く異なる疾患であるという認識を促す、まったく新規の特徴だった。

以来、ミクリッツ病とシエーグレン症候群との異同に関する研究が、日本でも最初におこなわれるようになり、二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議論が巻き起こった。その後、私たちは従来

シエーグレン症候群と診断されることを報告した。さらに表に示すように、シエーグレン症候群との臨床的違いも明らかになっている。これらはミクリッツ病がシェーグレン症候群とは全く異なる疾患であるという認識を促す、まったく新規の特徴だった。

以来、ミクリッツ病とシエーグレン症候群との異同に関する研究が、日本でも最初におこなわれるようになり、二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議論が巻き起こった。その後、私たちは従来

北海道医療新聞
平成22年
11月5日号
ミクリッツ病とは？
連載第一回

ミクリッツ病においては、シェーグレン症候群が、札幌近郊(石狩管区)との異同に関する研究の約二百五十万人の住民が、日本で最初に行われるようになった。その結果、二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り、二〇〇八年秋には、日本シェーグレン症候群研究会(現日本シェーグレン症候群学会)において、IgG4関連ミクリッツ病の診断基準が承認された(表)。

札幌大第一内科においても、この診断基準によって診断を行っているが、涙腺、唾液腺腫脹を主訴に当科受診された患者を対象に、この診断基準の適性を評価したところ、感度は九二・〇%、特異度は九六・七%、陽性予測率は九七・九%と非常に優れた診断基準であると考えられる。

ミクリッツ病の大規模な疫学調査の結果は現在、データベースを作成し、罹患率と性差、年齢等について検討した結果があるのみである。

ミクリッツ病とは？

第2回

札幌大医療人育成センター

苗代康可講師

発症のピークは五十一〜七十歳であり、主に中年もしくは年配の女性であった。女性対男性の比率は二対一であり、平均年齢は五十八歳であった(最近報告され、結果が明らかになり次第公表する)。

ミクリッツ病をシェーグレン症候群と明確に区別することの有用性は、自己免疫性膵炎(自己免疫性膵炎)の全国調査が、二〇〇二年に行われ、十万人当たり〇・八二の発症と見積もられているのに対し、ミクリッツ病は十万人あたり〇・四八人と見積もっている。今後、ミクリッツ病の疾患概念が広まれば、さらに増加すると考えられる。ミクリッツ病の疫学調査に関しては、現在、平成二十二年度厚

北海道医療新聞 平成22年 11月12日号 ミクリッツ病とは？ 連載第二回

瘍(固形癌)も多いこと、一時的に病態に悪化し、共通する病態基盤が存在する可能性が考えられる。詳細は明らかにされず、診断法も確立していない。

そのため、ステロイド投与にて軽快に治癒するにもかかわらず、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可能性が、床上の注意点を述べる。

1. 涙腺、耳下腺、顎下腺の持続性(3カ月)、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。

項目1と、項目2または項目3を満たすものを、IgG4関連ミクリッツ病と診断する。

また、サルコイドーシス、キャッスルマン病、ウェグナー肉芽腫症、リンパ腫、癌を鑑別する。

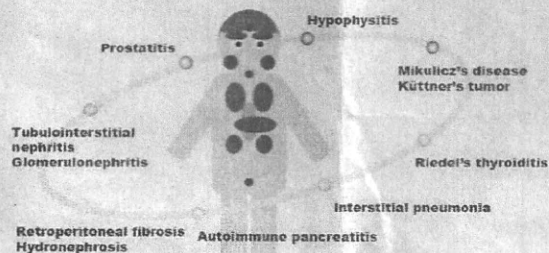


図 IgG4関連疾患

山本元久 ミクリッツ病と全身性IgG4関連疾患(SIPS)より
http://web.sapmed.ac.jp/im1/SubPage/04_Kenkyu/Kaisetsu03.html

ミクリツツ病は、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。しかし現在ではミクリツツ病は全身性ICGに関連疾患の一部分症 (Haga 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ことが明らかにになり、内科はその理解が求められている。

第3回

れ、圧痛および熱感はあるが、常伴わない。頸部の表在リンパ節も同時に多数触知することがある。

札医大内科学第1講座

山本元久助教

性（臨床的意義があると感度・特異度が、いま
して多いのが眼および口腔乾燥である。シェー
グレン症候群が疑われる
はおよそ二割前後であ
る。抗核抗体が高力価で
前後では他の疾患でも高
い値を呈することがあるた
め、血検査では疾患特有
の抗核抗体の値が、ある
場合には、他の自己

撮影、そして生検を実施している。

血液検査では、 O_2O_3 、一般生化学検査とともに血清学的評価を重視している。必須なのが抗核抗体、抗SMA抗体、血清 γG 濃度および血清補体価である。ミク

トオフ値は $(1.5 \sim 5 \text{ mg/dl})$ だった。また厚労省研究班による全身性肉腫と関連疾患の脾臓病変である自己免疫性脾炎と脾臓癌との鑑別のための最適なカットオフ値は $(2.5 \sim 5 \text{ mg/dl})$ である。

しかしこれらの値は

抗体が陰性で、診断が確定できず紹介して頂く場合が多い。このほか、高ガンマグロブリン血症など血清学的異常で精査を依頼されることがある。当科ではミクリツ病を疑った場合、血液検査を頭頸部、胸部部(コ)および腰部(マ)またはガリウムシンチグラフィ、免疫疾患の可能性も考慮しなければならぬ。抗体的にはミクリツ病である。血清中の濃度測定は、今春に保険収載された。しかしその値をカットオフ値にするかは未だ議論がある。

当科の解析では、一般集団と全身性紅斑性

め、その判断を慎重にしなければならぬ。典型は、ミクリツツ病の約三分の一の症例で低下して、通常四〇〇mg/dl あり、低補体血症を呈し

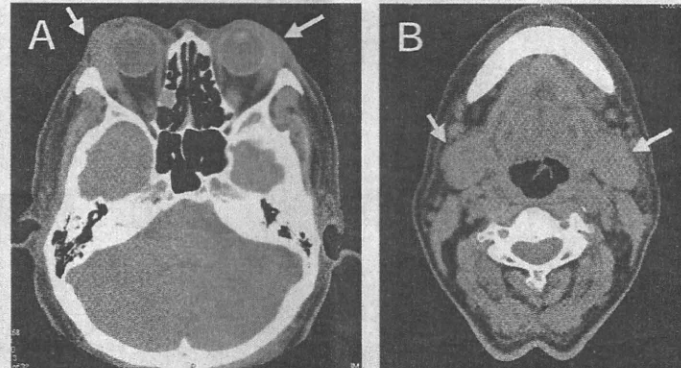


写真1 頭頸部CT A: 涙腺腫脹、B: 顎下腺腫脹 (ともに矢印)

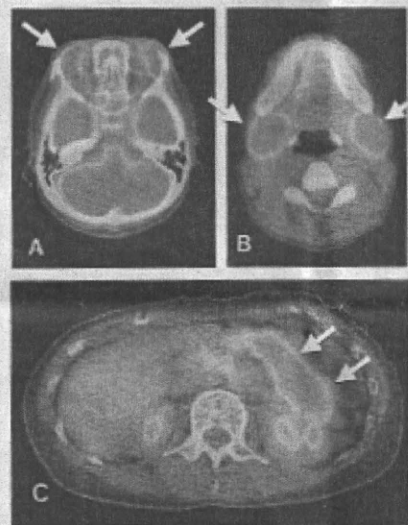


写真2 FDG-PET

A. 腮腺炎、B. 颌下腺炎、
C. 甲状腺 (自身免疫性甲状腺炎) (失印)

変化が潜在している可能性が高い。

画像診断としては、造影 CT と FDG-PET は、頭頸部と胸腹部の範囲で撮影している。前者は上眼瞼・顎下部の腫脹が涙腺・顎下腺の腫脹であることの確認（写真 1）であり、後者は全身性紅斑と関連疾患として他に腫れている臓器がないかどうかをスクリーニングするためである。関連疾患の両方において、この全身性紅斑は、自己免疫性肺炎、真珠病（2）ことから、診断価値が高い。ガリウムシタグラフィーでも、同様の結果が得られる程度は評価できるが、集積を認めても臓器が特定できないことが多い。現時点では、造影 CT は、眼瞼・顎下腺の腫脹は、炎症を伴っているか、もしくは現時点では、確定診断は、エラスム関連疾患の患者において保険適応に預けられないことは留意して預ける。これらの血清学的検査結果を詳細に、耳鼻咽喉科に顎下腺生検を依頼している。

病理組織検査と合併症の評価を説明する。

診断は、現在、日本シェーグレン症候群学会が二〇〇八年に作成した「IgG4関連ミクリッツ病の診断基準」(連載第二回に掲載)に従って行われる。私たちも当時この診断基準の策定に関わった。これによれば、前記した画像所見と血清学的所見で、診断は可能としている。

私たちがミクリッツ病の概念を再提起した二〇〇四年当時は、シェーグレン症候群と異なり、ミクリッツ病にはリンパ腫の合併はないものと考えていた。しかしこの七年間にミクリッツ病にB細胞系腫瘍を合併した症例を複数経験し、また国内外からも同様の報告が散見されつつある。現在、私たちはミクリッツ病でも慢性炎症を母地として悪性リンパ腫、最も腫瘍を呈しているが、下垂体炎、

ミクリッツ病とは？

第4回

札幌医科大学第1講座

山本元久助教

北海道医療新聞 平成22年 11月19日号 ミクリッツ病とは？ 連載第四回

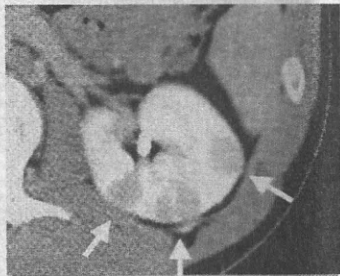


写真1 IgG4関連腎症の造影CT像

病変は大きく気道病変と肺実質病変に分けられる。気道病変は、気管支の肥厚と壁の増強、臨牀的には喘息様の咳嗽を慢性的に認めることが多い。一方、肺実質

る涙腺や顎下腺の生検は必要であると考えている。診断基準には、著明な「IgG4陽性形質細胞」の浸潤の項目があるが、リンパ腫を鑑別するに際しては、このために必要である。組織学的評価が必要である(図)。

ミクリッツ病と診断した際には、内科的に合併症を評価しなければならぬ。当科のデータでは、ミクリッツ病の一八・六％に自己免疫性脾炎、一五・三％にIgG4関連腎症、一〇・二％に肺病変、一二・〇％に後腹膜線維症が認められた。このほか、頻度は少ないが、下垂体炎、

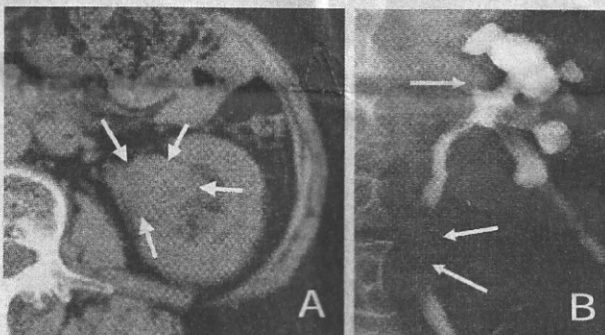
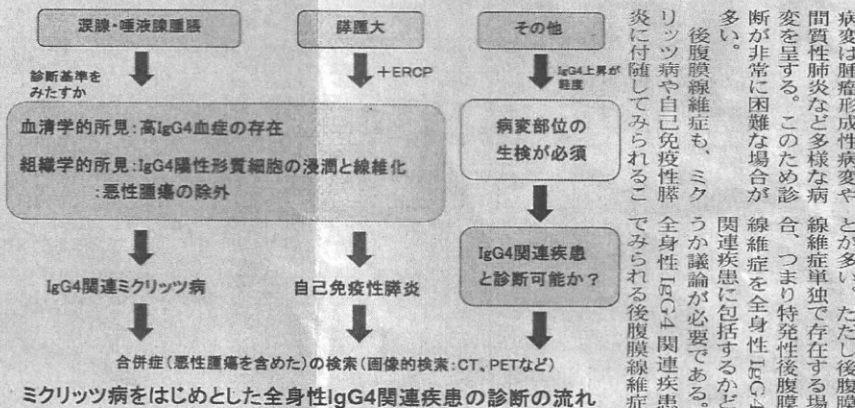


写真2 IgG4関連疾患に伴う後腹膜線維症

A: 腎門部(腎門)に形成した腫瘍性病変、
B: 尿管周囲に病変を形成し、水腎症を呈している(ともに矢印)

ミクリッツ病の治療標的は、涙腺および唾液腺の腫脹である。通常、臓器障害を伴わない場合にはブレドニゾロン0.6mg/kg/日から治療を開始される。多くの場合はステロイド治療開始数日以内に腺腫脹の改善が自覚される。同時に二〜三週間後には、眼および口腔乾燥症状の改善もみられることが多い。

当科のデータでは、涙腺分泌能の評価としてシルマー試験を実施した結果、治療開始四週間後に平均1.1mm/5分の増加が得られた。また唾液腺分泌能を反映するサクソテストを行ったところ、治療開始四週間後には平均1.05g/2分の増加を認めた。私たちは、以前にミクリッツ病とシェーグレン症候群患者の唾液腺組織を解析・比較したところ、ミクリッツ病の方が有意にやIGG4関連腎症など

腺細胞のアポトーシスが少なくことを見出している。ミクリッツ病でみられる腺分泌能の可逆性の臓器障害を認める場合は、ブレドニゾロン0.8mg/kg/日から開始することもある。これを四週間継続した後に、二週間の空間的多発性と週間ごとに10%ずつ減量し、五〜10mg/日で行う。治療評価は局所での維持量を目標としているが望ましい。もし再燃の維持量を六カ月以上した場合は、ステロイドの再増量を行い、疾患活動性をコントロールして、ステロイド抵抗性向けて徐々にステロイドを減量していく。ほとんどの場合、ステロイドを制剤を併用するが、まだ導入するも臨床的にも画像的にも寛解に導くことが可能である。

ミクリッツ病とは？

第5回

札幌医科大学第1講座

山本元久助教

は、この組織学的所見を臨床的に反映しているも

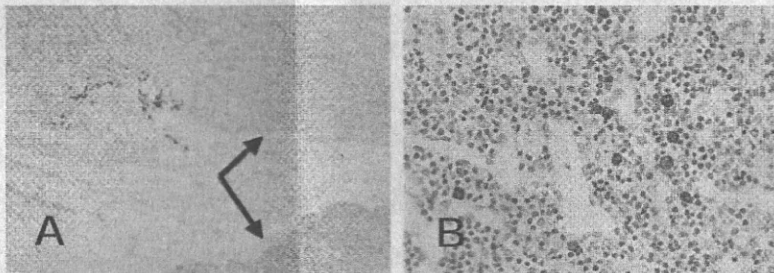
一方、自己免疫性肺炎はコントロールできていない。また炎症が持続して

の臓器障害を認める場合は、ブレドニゾロン0.8mg/kg/日から開始することもある。これを四週間継続した後に、二週間の空間的多発性と週間ごとに10%ずつ減量し、五〜10mg/日で行う。治療評価は局所での維持量を目標としているが望ましい。もし再燃の維持量を六カ月以上した場合は、ステロイドの再増量を行い、疾患活動性をコントロールして、ステロイド抵抗性向けて徐々にステロイドを減量していく。ほとんどの場合、ステロイドを制剤を併用するが、まだ導入するも臨床的にも画像的にも寛解に導くことが可能である。

その一方で、ステロイド減量に伴い、再燃する症例も約二割に認められる。涙腺・唾液腺の腫脹で再燃することが多いが、涙腺・唾液腺病変である、他の部位に病変が出現する可能性がある。また炎症が持続して

いると頻度は不明であるが、シェーグレン症候群のように悪性リンパ腫が発生している可能性がある。また、自己免疫性肺炎はコントロールできていない。また炎症が持続して

北海道医療新聞 平成22年 11月19日号 ミクリッツ病とは？ 連載第五回



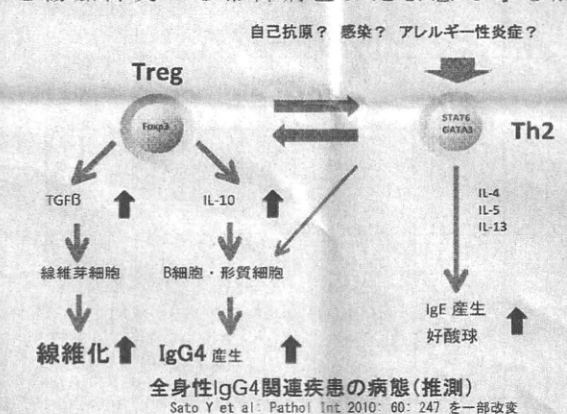
腺癌症例のIgG4陽性形質細胞浸潤

A: 弱拡大 (矢印は腫瘍部分)、B: 強拡大

腺癌症例のIgG4陽性形質細胞浸潤。A: 弱拡大 (矢印は腫瘍部分)、B: 強拡大。近年、ミクリッツ病や自己免疫性肺炎の病態として、制御性T細胞の異常活性化が指摘されている(図)。

常診療において念頭に置いておかなければならない事柄である。また(自己免疫性肺炎のな)腺癌組織において、癌周囲の非腫瘍部分にも少数ではあるが、IgG4陽性形質細胞浸潤がみられることも判明している(写真)。この所見でIGG4関連疾患と診断してしまうことは避けたい。近年、ミクリッツ病や自己免疫性肺炎の病態として、制御性T細胞の異常活性化が指摘されている(図)。

自己抗原? 感染? アレルギー性炎症?



全身性IgG4関連疾患の病態(推測)

Sato Y et al: Pathol Int 2010; 60: 247 を一部改変



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

Tetsuo Himi ^{a,*}, Kenichi Takano ^a, Motohisa Yamamoto ^b,
Yasuyoshi Naishiro ^b, Hiroki Takahashi ^b

^a Department of Otolaryngology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

^b First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

Received 10 December 2010; accepted 28 January 2011

Abstract

Since Morgan's report in 1953, Mikulicz's disease (MD) has been considered part of primary Sjögren's syndrome (SS). However, MD has a unique presentation, including persistent swelling of the lacrimal and salivary glands, and is characterized by good responsiveness to glucocorticoids, leading to recovery of gland function. Recently, it has been revealed that MD patients show elevated serum immunoglobulin G4 (IgG4) levels and prominent infiltration of IgG4-positive plasmacytes. The complications of MD include autoimmune pancreatitis, retroperitoneal fibrosis, tubulointerstitial nephritis, autoimmune hypophysitis, and Riedel's thyroiditis, all of which show IgG4 involvement in their pathogenesis. Thus, MD is a systemic "IgG4-related disease." In addition, recent analyses have revealed that Küttner's tumor (KT), a chronic sclerosing sialadenitis that presents with asymmetrical firm swelling of the submandibular glands, is also associated with prominent infiltration of IgG4-positive plasmacytes. MD and KT differ from SS and are thought to be singular systemic IgG4-related plasmacytic diseases. Here we discuss the results of recent studies and provide an overview of MD as an IgG4-related disease.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Key words: Mikulicz's disease; Küttner's tumor; Sjögren's syndrome; IgG4-related disease; Immunoglobulin G4

1. Introduction

In humans, the serum immunoglobulin G (IgG) subclasses are defined as IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4. In healthy adults, the mean serum level for IgG4 is lower than 5% [1]. Generally, the amount of IgG4 does not vary with sex or age, and the amount of IgG4 as well as the IgG4/total IgG ratio tends to remain constant [2]. Although the physiological role of IgG4 remains unclear, several diseases, including Mikulicz's disease (MD) and Küttner's tumor (KT), have recently been reported to be associated with elevated serum IgG4 levels and prominent infiltration of plasmacytes expressing IgG4 [3–5].

MD refers to idiopathic, bilateral, painless, and symmetrical swelling of the lacrimal, parotid, and submandibular

glands. Because MD and Sjögren's syndrome (SS) are histologically similar, MD is considered as a subtype of SS [6]. However, MD and typical SS differ in some clinical features. In MD, the enlargement of lacrimal and salivary glands is persistent and secretory dysfunction is either minor or not detectable. Further, MD shows good responsiveness to steroids. Serologically, MD patients exhibit normogammaglobulinemia or hypergammaglobulinemia and normocomplementemia or hypocomplementemia, but they lack anti-SS-A and anti-SS-B antibodies. It has also been confirmed that MD patients show elevated serum IgG4 levels and infiltration of IgG4-positive plasmacytes in the lacrimal and salivary glands [3]. Thus, MD is apparently distinct from SS. Attention has also been paid to the pathological similarities between MD and autoimmune pancreatitis (AIP), particularly to the role of IgG4, and new developments are expected to clarify the pathogenesis of both diseases.

In this review, we summarize the results of recent studies and provide an overview of MD.

* Corresponding author at: South 1, West 16, Sapporo 060-8543, Japan.
Tel.: +81 11 611 2111x3491; fax: +81 11 615 5405.

E-mail address: himi@sapmed.ac.jp (T. Himi).

2. Historical details of Mikulicz's disease

2.1. First case reported by Mikulicz-Radecki

Johann von Mikulicz-Radecki (Fig. 1) was born in 1850 in Czerniowce, a city in the Bukowina region (currently split between Romania and Ukraine). He was regarded as one of the key figures in the surgical world of Europe, around the turn of the 19th century. His name was memorialized in the fields of surgical antisepsis, and esophageal and gastric surgery. He was also the first to describe the method for surgical treatment of maxillary sinuses, plastic surgery of the nose, esophagoscopy, and lateral pharyngotomy of tonsillar carcinoma [7,8]. As an ardent proponent of antiseptic procedures, he contributed to their perfection. He was the first to introduce abdominal swabs and the abdominal gauze drainage system, and used a gauze mask and gloves during surgery [7,8].

In 1888, Mikulicz-Radecki first reported a case of what was later called Mikulicz's disease [9] (Fig. 2). The patient showed symmetrical bilateral edema and enlargement of the salivary and lacrimal glands, in which lymphocytic infiltration was found on microscopic examination [8]. Subsequent studies described this syndrome as MD; clinical features included benign and chronic dacryoadenitis with



Fig. 1. Portrait of Mikulicz-Radecki (1850–1905) [cited from reference 7]. He contributed immensely to cancer surgery. Besides the development of operations on digestive organs, he contributed to the area of head and neck surgery. Mikulicz forceps, still the most widely used peritoneal forceps, is one of the surgical instruments devised by Mikulicz.

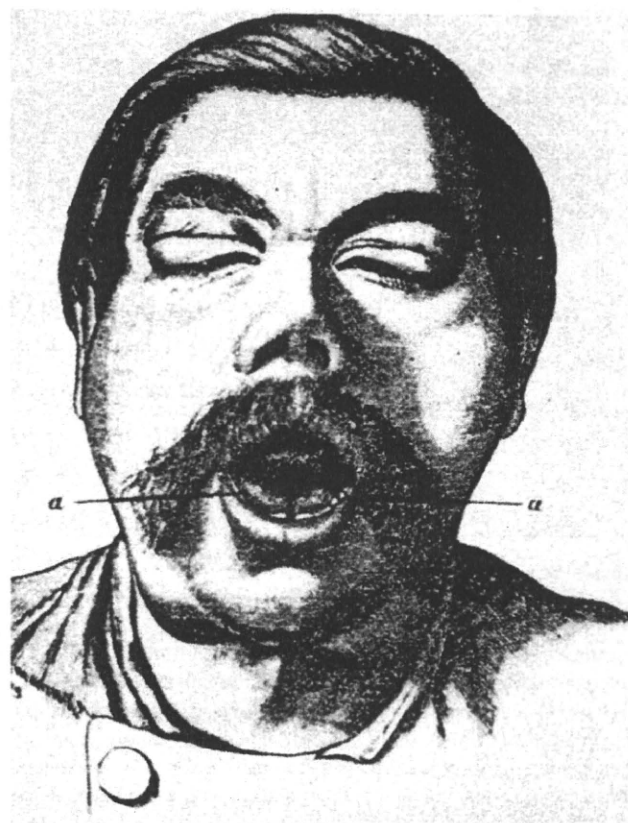


Fig. 2. Illustration of the first reported case of Mikulicz's disease (MD). A 42-year-old male developed bilateral swelling of the lacrimal, parotid, and submandibular glands.

bilateral painless swelling of lacrimal and salivary glands and decreased lacrimation associated with dry mouth and dry eyes, but no arthritis or blurred vision.

2.2. Controversies regarding Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome

In 1927, Schaffer compared the case reported by Mikulicz-Radecki in 1888 with known diseases showing obvious similarities, such as sarcoidosis and lymphoma, and reported that the symptoms in this case constituted Mikulicz syndrome; they then designated Mikulicz syndrome of idiopathic origin as MD [10]. In 1933, Sjögren summarized the findings from 19 cases of keratoconjunctivitis sicca; in 2 of these cases, swelling of the major salivary glands was observed [11]. The concept of SS was established after that report. In 1953, Morgan and Castleman examined specimens obtained from 18 patients diagnosed with MD; they concluded that the histological findings in MD and SS were similar and that most patients diagnosed with MD could be considered to be suffering from SS [6].

Thereafter, MD has been recognized as a subtype of SS, and there was no major disagreement regarding the two illnesses for just over half a century. However, cases were

frequently reported in Japan. Particularly, in the field of otorhinolaryngology, before the concept of IgG4-related illnesses had been established in 1984, Konno et al., from their analyses of detailed clinical cases, had already proposed that MD is an independent entity and had demonstrated its similarity to KT [12]. In 1989 again, Konno et al. reported on the differences in clinical symptoms of MD and SS. More specifically, they indicated differences in sex, salivary gland angiograms, extent of salivary disorders, antinuclear antibodies, and positive ratios of anti-SS-A and anti-SS-B antibodies [13]. The minor salivary glands of SS are infiltrated by mononuclear cells; this infiltration can be resolved with corticosteroid administration, but salivary function does not recover [14]. The histopathological basis of this phenomenon is the occurrence of extensive apoptosis in the minor salivary glands of patients with SS. Tsubota et al. recently reported that the extent of apoptosis in the salivary glands is significantly lower in MD than in SS [15,16]. Further, patients with MD have been reported to have elevated serum IgG4 levels and infiltration of IgG4-expressing plasmacytes in lacrimal and salivary glands [3]. Thus, MD differs from SS and is now thought to be a systemic “IgG4-related plasmacytic disease”.

2.3. Historical details of Küttner’s tumor

Küttner’s tumor (KT), which was first described as chronic sclerosing sialadenitis by Küttner in 1896 [17], is a rare and chronic inflammatory disorder of the salivary glands and most commonly affects the submandibular glands [15,16]. Patients with KT present with firm swelling of the salivary glands, and clinical differentiation of KT from the neoplasm is difficult [18,19], hence the name Küttner’s “tumor” [20]. Although KT is frequently associated with sialoliths, sialolithiasis may be a secondary process in KT [20,21]. Monoclonal and oligoclonal cytotoxic T-cell populations found in the affected salivary gland of KT patients suggest an immune reaction to intraductal agent(s) [22–24]. Secretory dysfunction of the salivary glands may also lead to inspissation of saliva in the ducts and chronic inflammation of the salivary glands in patients with KT [19–21]. KT is occasionally associated with similar sclerosing lesions in extrasalivary glandular tissues, such as those of the bile duct (sclerosing cholangitis) and the retroperitoneum (retroperitoneal fibrosis) [25–27]. The concomitant occurrence of such lesions is referred to as multifocal fibrosclerosis, and KT could be regarded as a manifestation of multifocal fibrosclerosis. In addition, several studies have reported an association between KT and sclerosing pancreatitis [28,29]. Recent studies have shown that sclerosing pancreatitis, which is also called AIP or lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, is a unique IgG4-related disease [5,15,30].

Table 1
The clinical diagnostic criteria of IgG4-related Mikulicz’s disease.

(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 (≥1.35 g/L).
(3)	Marked IgG4-positive plasmaeocytes infiltration (≥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.

3. Clinical features of Mikulicz’s disease

3.1. Differences between Mikulicz’s disease and Sjögren’s syndrome

We examined 44 patients with MD (17 men, 27 women). All patients had previously consulted doctors at Sapporo Medical University and its related facilities in since 2001. MD was diagnosed according to the criteria of the Japanese Medical Society for Sjögren’s Syndrome (2008) (Table 1). Background characteristics of the patients with MD are shown in Table 2. The mean age of these patients was 55.2 ± 14.1 years (range, 25–88 years) and the sex ratio was approximately 2:1 in favor of females. In SS, the ratio is about 20:1 (female: male) [15]. Anti-SS-A and anti-SS-B antibodies were absent in all MD patients except one. The enlargement of lacrimal and salivary glands in MD patients was elastic, painless, and persistent (occurring for more than 3 months) (Fig. 3). Half of the MD patients did not exhibit keratoconjunctivitis sicca. With regard to salivary gland function, secretion by these glands in MD patients was normal or slightly decreased, and this improved with steroid treatment. Sialography was also normal, and the “apple-tree sign”, which is typical of SS, was not observed in MD patients. In contrast, the lacrimal and salivary swelling in SS patients occurred repeatedly and disappeared without treatment. The sicca symptoms were more severe in SS patients than in MD patients. We prescribed glucocorticoids for SS patients to treat the swelling of the lateral

Table 2
Clinical features of Mikulicz’s disease.

	Mikulicz’ disease (n = 44)
Mean age of disease onset	55.2 ± 14.1
Sex ratio (M:F)	1:1.6
Hypergammaglobulinemia	32 (72.7%)
(mean serum IgG mg ± SD)	(2723.1 ± 1693.6)
Anti-SS-A antibody	1
Anti-SS-B antibody	0
Antinuclear antibody	7
MPO-ANCA	0

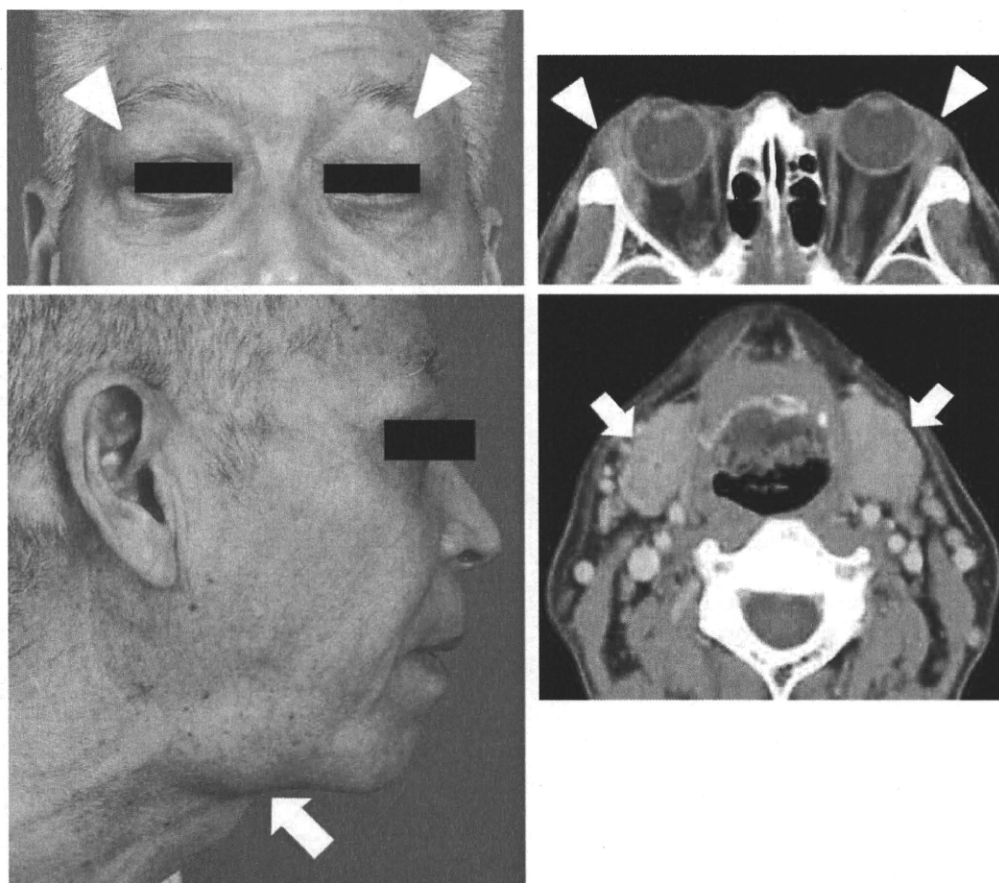


Fig. 3. Facial views and computed tomography images of MD patients. The patients show persistent symmetrical enlargement of the lacrimal (arrow heads) and submandibular glands (arrows).

submandibular gland, but the salivary secretion did not increase. Generally, improvements in glandular secretion are not expected in the advanced stages of SS because SS is an autoimmune disease that irreversibly damages glands [31]. Thus, systemic corticosteroids were usually used for treating only severe extraglandular diseases, i.e., diffuse interstitial pneumonia, glomerulonephritis, vasculitis, and peripheral neuropathy [32,33]. The impact of steroids on the natural course of SS is not well established. Thus, the clinical

features of MD are quite different from those of typical SS (Table 3).

3.2. Mikulicz's disease as an IgG4-related disease

Serum IgG subclasses in MD and SS patients were measured using nephelometry. The IgG4 level was 894.1 mg/dl in MD patients and 75.4 mg/dl in SS patients (Fig. 4a). IgG4 levels accounted for 25.9% of the total IgG

Table 3

Differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome (modified from reference [60]).

	Mikulicz's disease	Sjögren's syndrome
Age distribution	From 50s to 60s	From 40s to 50s
Sex ration	3:1 in favor of females	20:1 in favor of females
Gland swelling	Persistent	Recurrent
Dysfunction of salivary secretion	None – slight	Mild – severe
Keratoconjunctivitis sicca	None – slight	Mild – severe
Response to steroid	Very good	No change, or sometimes good
Serum IgG	Normal – very high	Normal – high
Antinuclear body	Dominance of negative cases	Dominance of positive cases
Anti-SS-A/SS-B antibodies	Negative	Positive (70%/30%)
Serum IgG4	Severely high	Normal
Glands biopsy	Infiltration of abundant IgG4-positive plasmacytes	No detection of IgG4-positive cells