

201128040A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 苗代 康可

平成 24 (2012) 年 5 月

目 次

[1] 総括研究報告

研究代表者 苗代 康可1-10

[2] 分担研究報告

ミクリッツ病の臨床的特徴の検討11-21

高橋 裕樹

山本 元久

氷見 徹夫

高野 賢一

吉田 英昭

田村 保明

野島 正寛

[3] 研究成果の刊行に関する一覧表22-23

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
田村保明 札幌医科大学医学部病理学第一講座 講師
野島正寛 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 助教

研究要旨

IgG4 関連ミクリッツ病 (MD) 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 (SS) として診断されることや、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。 また IgG4 関連ミクリッツ病は、日本国内では報告が増えてきているが、国際的には、ほんの少数例が報告されるにとどまっている。 これは、IgG4 関連ミクリッツ病の認識の低さに起因し、シェーグレン症候群として誤って診断されてしまっているためと考えられる。 そこでわれわれは、IgG4 関連ミクリッツ病の診断が適切におこなわれるよう、札幌医科大学附属病院で診断された 70 例のシェーグレン症候群および 70 例の IgG4 関連ミクリッツ病を対象に IgG4 関連ミクリッツ病の臨床徴候をシェーグレン症候群と比較検討し、IgG4 関連ミクリッツ病の臨床的特徴およびステロイド治療の有効性を明らかにした。 また IgG4 関連ミクリッツ病の病態を明らかにするため IgG4 関連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もとに、DNA アレイをもちい、発現変化を検討し、病態形成に重要な分子の同定を行ってきたが、それらの結果をもとに、ひきつづき、マルチプルアッセイ法にて、サイトカインやケモカインの発現を、寛解導入できた群および再発群の治療前後の血清をもちい比較検討し、治療のマーカー、予後予測に用いることが出来るか検討した。

A. 研究目的：

われわれは従来シェーグレン症候群(SS)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ミクリッツ病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)に着目し、国内では、IgG4 関連の一疾患単位として位置づけられ認識が向上しつつあり、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、IgG4 関連ミクリッツ病の臨床的特徴を明らかにし、シェーグレン症候群と比較することでIgG4 関連ミクリッツ病の疾患独立性の意義を明らかにすることを目的とした。また昨年度にひきつづき、IgG4 関連ミクリッツ病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、IgG4 関連ミクリッツ病の患者血清中のサイトカインおよびケモカインをマルチプルアッセイ法にて発現解析した。

B. 研究方法：

I. マルチプルアッセイ解析

1. IgG4 関連ミクリッツ病の血清収集

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を、インフォームドコンセントを得て収集した。血清を遠心分離にて回収後、速やかに-80度で解析施行まで保存した。

2. 解析には MILLIPLEX® MAP HUMAN CYTOKINE / CHEMOKINE KIT 96 Well Plate Assay #MPXHCYTO60KPMX42 (premixed) をもちい添付説明書に従いおこなった。

II. IgG4関連ミクリッツ病の臨床的特徴とシェーグレン症候群との比較

1. 札幌医科大学附属病院に通院しているシェーグレン症候群とIgG4関連ミクリッツ病症例各70名を対象に、後ろ向き研究を行った。シェーグレン症候群の診断は、抗SS-A抗体陽性であることが診断の必須条件とする日本の改訂版診断基準によっておこない、全ての症例を原発性シェーグレン症候群と診断されたものを対象とした。IgG4関連ミクリッツ病の診断は、日本シェーグレン症候群研究会によって作成されたIgG4関連ミクリッツ病診断基準にしたがった。

2. 各症例の臨床的特徴、生化学的所見、腺外病変の有無および唾液腺機能の変化をレトロスペクティブに調べ比較検討した。

(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った。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

I. マルチプルアッセイ解析

われわれは、ミクリッツ病治療前後の血清をもちい、MILLIPLEX® MAP HUMAN CYTOKINE / CHEMOKINE KIT 96 Well Plate Assay #MPXHCYTO60KPMX42 (premixed)にて発現解析を行った。発現を解析した42分子のうち炎症に関与する2分子において寛解群および再発群にて有意差(図1および2)を見た。

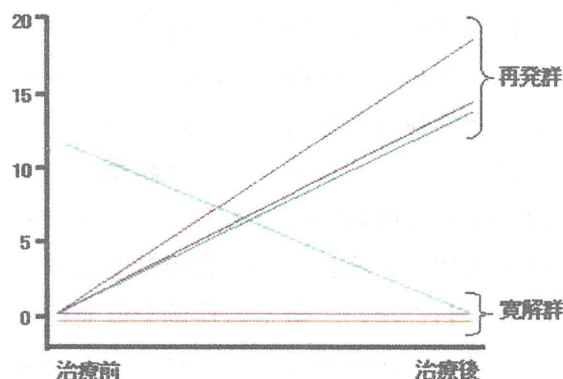


図1: 治療前後のIgG4関連ミクリッツ病患者の血清中におけるサイトカインの発現解析結果。再発した群で発現の増加が見られた。

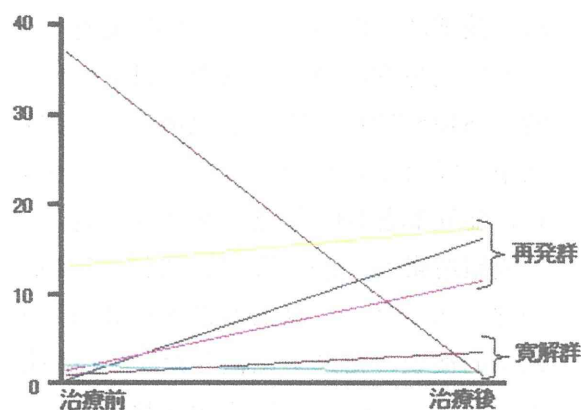


図2: 図1同様、再発した群で発現の増加が見られた。

われわれは以前より、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、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、検討したミクリッツ病 3 症例全てにおいて治療後発現減少する 66 分子を同定している。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ッツ病 3 症例全てにおいて治療後発現減少する 43 分子を同定している。今回同定された 2 分子は、これらの分子に含まれず、血清中のタンパク発現とリンパ球中 mRNA の発現は相関していなかった。

II. シェーグレン症候群との比較

札幌医科大学附属病院に通院しているシェーグレン症候群と IgG4 関連ミクリッツ病症例各 70 名を対象に、後ろ向き研究を行った。シェーグレン症候群の診断は、抗 SS-A 抗体陽性であることを診断の必須条件とする日本の改訂版診断基準によっておこない、全ての症例を原発性シェーグレン症候群と診断されたものを対象とした。IgG4 関連ミクリッツ病の診断は、日本シェーグレン症候群研究会によって作成された IgG4 関連ミクリッツ病診断基準にしたがった。IgG4 関連ミクリッツ病患者は全員、血清 IgG4 レベルが増加 ($840 \pm 740 \text{mg/dl}$) し、血清 IgG4/IgG の比率は $25.1 \pm 9.4\%$ であった。シェーグレン症候群と IgG4 関連ミクリッツ病の平均観察期間は、それぞれ 117.3 および 46.8 か月であった。以上の患者を対象に生化学的検査の結果を比較した。抗核抗体は間接蛍光抗体法にて 80 倍希釈を基準とし測定した。リウマチ因子はラテックス凝集反応法により 15 IU/ml 未満を基準値とし測定した。抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体の有無は、オクタロニー法を

もちい、唾液腺機能はサクソン・テストをおこない評価した。シェーグレン症候群と IgG4 関連ミクリッツ病の診断時の平均年齢 (それぞれ 46.5 歳および 59.0 歳) は、シェーグレン症候群よりも IgG4 関連ミクリッツ病でより高かった。シェーグレン症候群および IgG4 関連ミクリッツ病の診断時年齢での最も若いものは、それぞれ 17 歳および 25 歳だった。男女比は、シェーグレン症候群では 2:68 および IgG4 関連ミクリッツ病の場合では 29:41 であり、シェーグレン症候群と比較し IgG4 関連ミクリッツ病では、より男性の罹患リスクが大きいことが示された。診断時の乾燥症状は、ほぼすべてのシェーグレン症候群患者 (87.1%) にみられ、IgG4 関連ミクリッツ病患者の 58.6% に見られた。皮疹、関節痛およびレイノー症状は、不明熱で診断された 3 人の若年患者を含む多数のシェーグレン症候群患者にみられたが、IgG4 関連ミクリッツ病患者では、まれであった。IgG4 関連ミクリッツ病患者のほとんど (98.6%) において涙線および顎下腺の腫脹がみられたが、シェーグレン症候群患者では 10% に唾液腺および耳下腺の一時的な腫脹がみられただけであった。以上のようにシェーグレン症候群と IgG4 関連ミクリッツ病とは大きく異なる臨床的特徴が見られた。また生化学的所見においても、低補体血症 ($\text{CH50} < 30 \text{U/ml}$) を示すものはシェーグレン症候群患者にはほとんどいなかったが、IgG4 関連ミクリッツ病患者のおよそ 20% にみられた。一人の患者を除く、IgG4 関連ミクリッツ病患者すべてで抗 SS-A 抗体は陰性でありシェーグレン症候

群とIgG4関連ミクリッツ病では生化学的所見においても違いが見られた。唾液分泌量の毎月の変化は、コルチコイド治療をおこなったシェーグレン症候群患者で -0.0048 g/2 min 、行わなかったシェーグレン症候群患者で -0.0105 g/2 min であった。対照的に、IgG4関連ミクリッツ病患者28人の診断時および観察期間終了時の唾液分泌量は、 $2.24 \pm 1.87 \text{ g/2 min}$ および $3.02 \pm 1.51 \text{ g/2 min}$ と唾液分泌量の増加をみており、唾液腺機能の予後は、シェーグレン症候群およびIgG4関連ミクリッツ病で著しく異なっていた。

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。IgG4関連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IgG4関連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、IgG4関連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 11th International Symposium on Sjögren's Syndrome (Athens, Greece, 2011) (演題タイトル: Prevalence of a Mikulicz's disease in Japan from a nationwide survey in 2010 演者: Y. Naishiro) や The 11th International Symposium on Sjögren's Syndrome (Athens, Greece, 2011) (演題タイトル: IgG4 related disease as a new systematic disorder. 演者: H. Takahashi) および International Symposium IgG4Related Disease (Boston, 2011) (演題タイトル: Mikulicz's disease as a part of IgG4-related Disease 演者: H. Takahashi) などの国際学会でも報告を行い、大きな反響を得ている。本研究では、国内国外におけるIgG4関連ミクリッツ病の疾患独立性の重要性を認識してもらい、疾患概念を広めたため、IgG4関連ミクリッツ病の臨床的特徴を明らかにし、シェーグレン症候群と比較し大きな違いがあることを明らかにした。今後世界的にわれわれが訴えているIgG4関連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。病態に関しては、臨床症状と矛盾しない炎症関連タンパクの発現増加が明らかになり、病態形成に関与していると思われるが、発病の機序や発病に関して根本的な原因となる分子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り、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) IgG4 関連ミクリッツ病の臨床的特徴を明らかにした。
- 2) IgG4 関連ミクリッツ病の臨床的特徴とシェーグレン症候群の臨床症状との違いをあきらかにした。
- 3) IgG4 関連ミクリッツ病患者の血清中のサイトカインおよびケモカインの発現を治療前後で比較し、再燃時に炎症性サイトカインが上昇していることを明らかにした。

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

Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura M, Imai K.: The immunobiology and clinical

characteristics of IgG4 related diseases. *J Autoimmun* 39: 93-96, 2012.

Takano K, Yamamoto M, Kondo A, Takahashi H, Himi T. A clinical study of olfactory dysfunction in patients with Mikulicz's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38: 347-351.

Kawano K, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Inoue D, Yamamoto M, Takahashi H, Nomura H, Taguchi T, Umehara H, Makino H, Saito T. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 615-626.

Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohira K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 21-30.

Yamamoto M, Takahashi T, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. An evaluation for a new questionnaire of Mikulicz's disease and its clinical validity. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012: 283459.

Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Yamada K, Kawano M, Hirabayashi A, Eguchi K, Sugiura T, Horikoshi M, Umeda N, Minato H, Naka T. Cut off values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with IgG4 related disease. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 580814.

Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, Nakashima H, Nishi S, Hisano S, Yamanaka N, Yamamoto M, Takahashi H, Umehara H, Saito T, Saeki T. Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: Detailed analysis of 20 Japanese cases. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 609795.

Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Obara M, Yamamoto H, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2012

Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano KI, Himi T, Suzuki Y, Nishimoto N, Honda S, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in

differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol.* 2012

Deshpande V, Zen Y, Ferry JA, Chan JKC, Yi E, Sato Y, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Aalberse R, Azume A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MD, Chari S, Cheuk W, Cornell L, Fernandez-Del Castillo C, Forcione D, Hamilos D, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S, Stone JH. Consensus Statement on the Pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012

Yamamoto M, Takahashi H, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y. Relapse patterns in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2012

Stone JH, M Yamamoto et.al
IgG4-Related Disease: Recommendations for the Nomenclature of this Condition and its Individual Organ System Manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012

Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx.* 2012; 39: 9-17.

- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki H, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D, The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4-RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 1-14.
- Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. IgG4-Related Disease and Malignancy. *Intern Med*. 2011; 51: 349-350.
- Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The immunobiology and clinical characteristics of IgG4-related diseases. *J Autoimmun*. 2012
- 山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久. 薫風吹く膠原病診療—臨床を駆ける進歩の風—IgG4関連症候群. *内科* 2011; 107: 653-657.
- 高橋裕樹, 山本元久, 苗代康可. IgG4関連疾患. *アレルギー* 2011; 60: 687-691.
- 山本元久, 高橋裕樹. IgG4関連 Mikulicz 病と Sjögren 症候群. *炎症と免疫* 2011; 19: 336-341.
- 山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久. IgG4関連疾患の検査と診断. *臨床検査* 2011; 55: 741-747.
- 高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久. IgG4関連疾患 up to date. *リウマチ科* 2011; 46: 190-196.
- 山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久. AIP 関連疾患の再認識 ミクリッツ病. *肝胆脾* 2012; 64: 83-90.
- 山本元久, 西本憲弘, 田邊谷徹也, 苗代康可, 石上敬介, 清水悠以, 矢島秀教, 松井美琴子, 鈴木知佐子, 山本博幸, 高橋裕樹, 今井浩三, 篠村恭久. IgG4 関連疾患の診断マーカーと治療マーカーとしての血清 IgG4 測定の有用性. *日本臨床免疫学会会誌* 2012; 35: 30-37.
- 高橋裕樹, 山本元久. シェーグレン症候群とミクリッツ病の病態・診断と治療. *Monthly Book ENTONI* 2012; 139: 135-143.
- 山本元久, 高橋裕樹. IgG4 関連ミクリッツ病とシェーグレン症候群. *最新医学* 2012; 67: 923-931.
2. 学会発表
- Naishiro Y et. al
Prevalence of a Mikulicz's disease in Japan from a nationwide survey in 2010 The 11th International Symposium on Sjögren's Syndrome. 2011.9, Athens, Greece, 2011
- Takahashi H et. al

IgG4 related disease as a new systematic disorder. IgG4 related disease as a new systematic disorder.

Yamamoto M, Masaki Y, Takahashi H. Mikulicz's disease as a part of IgG4-related disease. The First International Symposium on IgG4-related Disease. 2011.10, Boston, USA

Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Tabeya T, Ishigami K, Shimizu Y, Yajima H, Matsui M, Suzuki C, Yamamoto H, Honda S, Abe T, Suzuki Y, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Efficacy of rituximab and other immunosuppressants for IgG4-related disease. Annual European Congress of Rheumatology 2012. 2012.6, Berlin, German

Yamamoto M, Masaki Y, Takahashi H. Mikulicz's disease as a part of IgG4-related disease. The 20th Annual Meeting of Japanese Society of Sjögren's syndrome, International Symposium on IgG4-related disease 2011.9, Kanazawa, Japan

Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Tabeya T, Ishigami K, Shimizu Y, Yajima H, Obara M, Suzuki C, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. Risk of malignancies in IgG4-related disease. 4TH EAGOR (East Asian Group of Rheumatology) 2011.10, Tokyo, Japan

山本元久, 苗代康可, 田邊谷徹也, 矢島秀教, 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 関連疾患における悪性腫瘍合併例の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 20 回国際リウマチシンポジウム 2011.7, 神戸

山本元久, 西本憲弘, 田邊谷徹也, 苗代康可, 石上敬介, 清水悠以, 矢島秀教, 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. リウマチ性疾患における血清 IgG4 値の検討. 第 39 回日本臨床免疫学会総会 2011. 9, 東京

山本元久, 田邊谷徹也, 苗代康可, 石上敬介, 清水悠以, 松井美琴子, 鈴木知佐子, 高橋裕樹, 篠村恭久, 今井浩三. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の再燃時における血清 IgG4 推移と再燃様式の解析. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野「IgG4 関連全身性硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」「新規疾患、IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」合同班会議 2012.2, 京都

山本元久, 田邊谷徹也, 苗代康可, 石上敬介, 清水悠以, 松井美琴子, 鈴木知佐子, 高橋裕樹, 篠村恭久, 今井浩三. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の再燃時における血清 IgG4 推移と再燃様式の解析. 第 6 回 IgG4 研究会 2012.3, 金沢

山本元久, 石上敬介, 矢島秀教, 清水悠以,

田邊谷徹也, 松井美琴子, 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. 当科における治療抵抗性 IgG4 関連疾患症例の検討. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 21 回国際リウマチ

シンポジウム 2012.4, 東京

H. 知的財産権の出願登録状況
なし

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 関連ミクリツ病の臨床的特徴とシェーグレン症候群との比較

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
田村保明 札幌医科大学医学部病理学第一講座 講師
野島正寛 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 助教

研究要旨

IgG4 関連ミクリツ病(MD)は高 IgG4 血症、および顕著な IgG4 陽性プラズマ細胞の病変組織への浸潤を認め、現在では、IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の一疾患単位として位置づけられている。自己免疫性膵炎(AIP)(IgG4-RD の 1 つ)は、国際的に報告されているものの IgG4 関連ミクリツ病は、ほんの少数例が報告されるにとどまっている。これは、IgG4 関連ミクリツ病の認識の低さに起因し、シェーグレン症候群(SS)として誤って診断されてしまっているためと考えられる。したがって、IgG4 関連ミクリツ病が正しく認識され、診断が適切におこなわれるよう、札幌医科大学附属病院で診断された 70 例のシェーグレン症候群および 70 例の IgG4 関連ミクリツ病を対象に IgG4 関連ミクリツ病の臨床徴候をシェーグレン症候群と比較検討し、あきらかにした。シェーグレン症候群患者の診断時にみられた症状と頻度は、乾燥症状(口渇、涙液低下)が、もっとも頻繁(87%)であり、つづいて関節の症状(23%)であった。IgG4 関連ミクリツ病患者においては、涙腺、唾液腺の腫脹が全症例で観察され、ほぼ 60%の患者は乾燥症状を訴えたものの、皮疹と関節痛は、まれな症状だった。高ガンマグロブリン血症はシェーグレン症候群および IgG4 関連ミクリツ病の両患者にみられたが、IgG4 関連ミクリツ病患者における自己抗体の検出率は低かった。腺外病変としては、後腹膜、膵、腎および肺における病変が、IgG4 関連ミクリツ病の診断時にしばしば見られた。コルチコイド治療によりシェーグレン症候群患者の唾液腺機能低下を遅らせる傾向があったが、IgG4 関連ミクリツ病患者では唾液腺そのものの機能回復がみられた。これらの結果は、IgG4 関連ミクリツ病患者における積極的なコルチコイド治療介入の有用性を示唆している。シェーグレン症候群と IgG4 関連ミクリツ病は両者とも涙腺および唾液腺を侵す慢性炎症性疾患だが、それらの臨床徴候およびコルチ

コイドに対する反応性は異なる。したがって、IgG4 関連ミクリッツ病の疾患独立性を確立し、シェーグレン症候群と IgG4 関連ミクリッツ病の鑑別診断を行う必要がある。

A. 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、ミクリッツ病とシェーグレン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シェーグレン症候群の一亜型であると報告した。それ以来、ミクリッツ病がシェーグレン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、ミクリッツ病とシェーグレン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ミクリッツ病患者であったかどうかとの疑問を持っている。

当時、シェーグレン症候群に関して、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、これらの特徴がシェーグレン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、シェーグレン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

識をうながす、まったく新規の特徴である。現在、世界的に注目を集めているIgG4関連ミクリッツ病の診断が適切に行われ、適切に治療されるよう、IgG4関連ミクリッツ病の臨床的特徴を明らかにし、SSと比較することでIgG4関連ミクリッツ病の疾患独立性の意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

札幌医科大学附属病院に通院しているシェーグレン症候群とシェーグレン症候群症例を対象に後ろ向き研究を行った。合計70症例のIgG4関連ミクリッツ病および70症例を対象に検討した。シェーグレン症候群の診断は、抗SS-A抗体陽性であることを診断の必須条件とする日本の改訂版診断基準によっておこない、全ての症例が原発性シェーグレン症候群に相当していた。IgG4関連ミクリッツ病の診断は、日本シェーグレン症候群研究会によって作成されたIgG4関連MD診断基準にしたがった。

IgG4関連ミクリッツ病患者はみな、血清IgG4レベルが増加(840±740mg/dl)し、血清IgG4/IgGの高い比率(25.1±9.4%)を示していた。シェーグレン症候群とIgG4関連ミクリッツ病の平均観察期間は、それぞれ117.3および46.8か月であった。抗核抗体は間接蛍光抗体法にて測定されました、80倍希釈を基準とした。リウマチ因子はラテックス凝集反応法により測定15 IU/ml未満を基準値とした。血清稀釈基準値<1:1にてオクタロニー法をもちい抗SS-A抗体および抗SS-B抗体の有無を測定。唾液腺機能はサクソンテストを使

用して評価した。

(倫理面への配慮)

本研究では、患者の個人情報扱った。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、個人情報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. 研究結果

1. 臨床的特徴

テーブル1に示されるように、シェーグレン症候群とMDの診断時の平均年齢(それぞれ46.5歳および59.0歳)は、シェーグレン症候群よりもIgG4関連ミクリッツ病でより高かった。

Table 1 臨床的特徴

	シェーグレン症候群	IgG4関連ミクリッツ病
患者数	70	70
診断時年齢(歳)	46.5 (17-74)	59.0 (25-88)
男女	2:68	29:41
観察期間(月)	117.3 (15-394)	46.8 (1-206)
初発症状		
乾燥症状(口渇・ドライアイ)	61 (87.1%)	41 (58.6%)
関節痛	16 (22.9%)	0 (0.0%)
皮疹	9 (12.9%)	1 (1.4%)
涙腺・唾液腺腫脹	7 (10.0%)	70 (100.0%)
鼻閉	0 (0.0%)	36 (51.4%)
発熱	7 (10.0%)	0 (0.0%)
レイノー症状	3 (4.3%)	0 (0.0%)

シェーグレン症候群およびIgG4関連ミクリッツ病の診断時年齢での最も若いものは、それぞれ17歳および25歳だった。男女比は、シェーグレン症候群では2:68お

よびIgG4関連ミクリッツ病では29:41であり、シェーグレン症候群と比較しIgG4関連ミクリッツ病では、より男性の罹患リスクが大きいことが示された。診断時の乾燥症状は、ほぼすべてのシェーグレン症候群患者(87.1%)にみられ、IgG4関連ミクリッツ病患者の58.6%に見られた。皮疹、関節痛およびレイノー症状は、不明熱で診断された3人の若年患者を含む多数のシェーグレン症候群患者にみられたが、IgG4関連ミクリッツ病患者では、まれであった。IgG4関連ミクリッツ病患者のほとんど(98.6%)において涙線および顎下腺の腫脹がみられたが、シェーグレン症候群患者では10%に唾液腺および耳下腺の一時的な腫脹がみられただけであった。

2. 生化学的特徴

テーブル2に示されるように、高ガンマグロブリン血症は両疾患の特徴と考えられた。シェーグレン症候群およびIgG4関連ミクリッツ病患者の診断時の血清IgG値は、それぞれ1830および2533mg/dlであった。低補体血症(CH50<30U/ml)を示すものはシェーグレン症候群患者にはほとんどいなかったが、IgG4関連ミクリッツ病患者のおよそ20%にみられた。

一人の患者を除く、IgG4関連ミクリッツ病患者すべてで抗SS-A抗体は陰性であり、抗核抗体とリウマチ因子は少数ではあるが陽性患者がみられた。血液学的検査では主に正常であったが、CRP上昇(>0.3mg/dl)は、IgG4関連ミクリッツ病患者9人(12.9%)とシェーグレン症候群患者3人(4.3%)においてみられた。

Table 2. 生化学的所見

	シェーグレン症候群 (n=70)	IgG4関連ミクリッツ病 (n=70)
IgG(mg/dl)	1830.4±499.8	2533.9±1633.2
IgA(mg/dl)	292.4±138.6	196.0±87.1
IgM(mg/dl)	131.7±68.8	83.8±68.2
CH50(U/L)	43.5±8.6	38.2±12.8
低補体血症	3/63(4.8%)	15/70(21.4%)
抗核抗体陽性(≥160x)	34/70(48.6%)	11/70(15.7%)
リウマチ因子陽性	28/70(40.0%)	14/70(20.0%)
抗SS-A抗体陽性	7/70(10.0%)	1/70(1.4%)
抗SS-B抗体陽性	10/70(14.3%)	0/70(0.0%)
白血球	4964±1608	6006±1567
血小板(x10 ⁴ /mm ³)	21.6±4.5	23.6±6.0
CRP上昇(≥0.3)	3/70(4.3%)	9/70(12.9%)

3. 腺外病変

テーブル3に示されるように、観察期間中、シェーグレン症候群患者で最も頻繁にみられた腺外病変は、関節痛(20.0%)で、続いて皮疹(14.3%)、原発性胆汁性肝硬変を含む胆汁鬱滞(8.6%)、肝機能障害(4.3%)および尿細管性アシドーシス(4.3%)であった。

Table 3. 腺外病変

	シェーグレン症候群 (n=70)	IgG4関連ミクリッツ病 (n=70)
関節	14(20.0%)	0(0.0%)
皮膚	10(14.3%)	1(1.4%)
眼	2(2.9%)	0(0.0%)
鼻	0(0.0%)	13(18.6%)
胆道	6(8.6%)	2(2.8%)
肝	3(4.3%)	1(1.4%)
腎	3(4.3%)	11(15.7%)
後腹膜	0(0.0%)	14(20.0%)
前立腺	0(0.0%)	5(7.1%)
肺	1(1.4%)	11(15.7%)
心	0(0.0%)	2(2.8%)
下垂体	0(0.0%)	1(1.4%)
耳下腺	7(10.0%)	19(27.1%)
顎下腺	2(2.9%)	68(97.1%)
涙腺	1(1.4%)	69(98.6%)

IgG4関連ミクリッツ病においては、最も頻繁に後腹膜線維症(20.0%)がみられ、続いて自己免疫性膵炎(18.6%)、間質性腎炎(15.7%)および肺の症状(15.7%)がみられた。また前立腺炎と下垂体炎もIgG4関連ミクリッツ病に観察された。IgG4関連ミクリッツ病患者9人(12.9%)には表在リンパ節腫脹がみられ、縦隔リンパ節を含む全身のリンパ節腫脹はIgG4関連ミクリッツ病患者44人(62.9%)中で観察され、悪性リンパ腫との鑑別診断を要すると考えられた。F-18フルデオキシグルコース陽電子放出断層撮影法(FDG-PET)は、IgG4関連ミクリッツ病における腺外病変を早期に高感度で検出するのに有用であった。興味深いことには、FDG-PETを施行した44人のうち複数の腺外病変を有する患者が41人(93.2%)存在した。IgG4関連ミクリッツ病の診断後に行われたコルチコイド治療後、新たな腺外病変がみられた者が3名いた。

4. サクソテストを使用して、シェーグレン症候群患者の診断時および観察期間終了時の唾液腺機能を評価したところ、それぞれ 1.82 ± 1.45 g/2 min および 1.20 ± 0.98 g/2 minであった。(テーブル4およびFig.1参照)

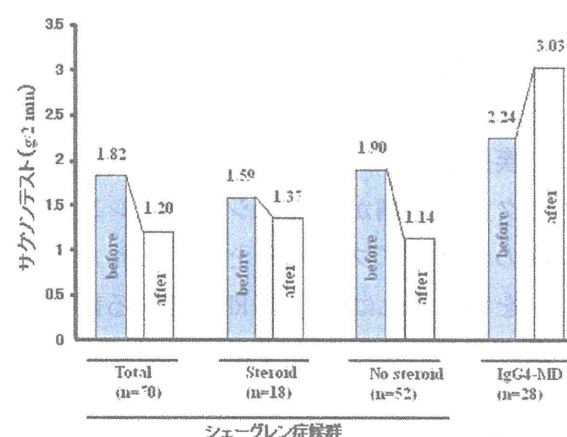
シェーグレン症候群患者の唾液腺関数減少の毎月・年1回の率は、それぞれ 0.009 g/2minおよび 0.1 g/2minであった。唾液分泌量の毎月の変化は、コルチコイド治療をおこなったシェーグレン症候群患者で -0.0048 g/2 min、行わなかったシェーグレン症候群患者で -0.0105 g/2 minでした。対照的に、IgG4関連ミクリッ

ツ病患者28人の診断時および観察期間終了時の唾液分泌量は、 2.24 ± 1.87 g/2 min および 3.02 ± 1.51 g/2 minと唾液分泌量の増加をみた。

Table 4 唾液腺機能の推移

	観察期間(月) (\pm SD)	サクソテスト(g/2 min)		
		治療前	治療後	毎月あたり 変化量(\pm SD)
シェーグレン症候群(n=70)	11.73 ± 83.2	1.82	1.20	-0.0090 ± 0.0166
ステロイド治療(n=18)	13.76 ± 98.3	1.59	1.37	-0.0048 ± 0.0187
ステロイド未治療(n=52)	110.3 ± 160.3	1.90	1.14	-0.0105 ± 0.0158
IgG4関連ミクリッツ病(n=70)	66.9 ± 41.1	2.24	3.03	0.0151 ± 0.0286

Fig. 1



D. 考察

慢性涙腺炎および唾液腺炎は涙腺および唾液腺の対称性、持続性の腫脹を呈する疾患で、シェーグレン症候群のサブタイプと考えられてきた。しかしながら、最近、日本から血清IgG4の増加と涙腺および唾液腺の病変組織に繊維化を伴い、IgG4陽性のプラズマ細胞の浸潤がAIP同様、IgG4関連ミクリッツ病に観察されることが報告された。さらに、IgG4関連ミクリッツ病は、種々様々な腺外病変を伴うことが分かってきた。したがって、IgG4関連ミクリッツ病はシェーグレン症候群のサブタイプに属するのではなく、

自己免疫性腭炎（AIP）同様にIgG4関連疾患（IgG4-RD）の一疾患単位と考えられる。特に、AIPは世界中で報告されており、また、国際的に合意が得られた診断基準が作成されている。IgG4関連ミクリッツ病の診断基準は日本シェーグレン症候群研究会によって作成されたが、国際的に合意が得られた診断基準はまだ確立していない。日本以外の国々からのIgG4関連ミクリッツ病に関する報告はほとんどないものの、IgG4-RDとしてのAIPは既に国際的に報告されている。特発性の後腹膜線維症の3分の1がIgG4関連であると仮定されることを考えると、IgG4関連ミクリッツ病は、恐らく日本に特有の疾患ではないと思われる。IgG4関連ミクリッツ病が以前はシェーグレン症候群のサブタイプであると考えられたとことを考慮すれば、IgG4-RDに関する認識は国外においてきわめて低いと考えられ、IgG4関連ミクリッツ病患者はシェーグレン症候群と誤診されている可能性がある。そこでわれわれの施設におけるシェーグレン症候群患者とIgG4関連ミクリッツ病患者を比較検討することによって、IgG4-RDの特有の臨床徴候を明らかにすることを本研究の目的とした。本研究によって、典型的なIgG4関連ミクリッツ病患者は、60歳ごろの男性か女性であり、下顎および上眼瞼の腫脹を呈することがあきらかになった。関節の症状、発熱および皮疹といったリウマチ性疾患を示唆する症状はIgG4関連ミクリッツ病患者にはめったに観察されなかった。乾燥症状は、シェーグレン症候群患者における頻度よりも低いものの、IgG4関連ミ

クリッツ病患者のおよそ60%で診断時に観察される。したがって、患者が口渇およびドライアイのような乾燥症状を呈する場合、シェーグレン症候群およびIgG4関連ミクリッツ病の鑑別診断が行われるべきと考えられた。シェーグレン症候群患者と比較して、IgG4関連ミクリッツ病患者はわずかに高いレベルの血清IgGを示したが、疾病特異的あるいは非特異的な自己抗体の陽性率はIgG4関連ミクリッツ病患者において低かった。低補体血症は、IgG4関連ミクリッツ病患者のおよそ20%で観察され、特に腎病変を含む多臓器の病変を持つ患者にみられた。これらの臨床的特徴、生化学的データ、身体所見に基づいてIgG4関連ミクリッツ病が疑われる場合、涙腺および唾液腺組織を抗IgG4抗体で免疫染色すると同様に血清IgG4レベルの測定をおこなうことが必要と考えられる。IgG4の血中濃度が135mg/dlを超える場合やIgG4陽性のプラズマ細胞が顕著に線維化を伴った組織に浸潤している場合IgG4関連ミクリッツ病を強く疑う必要がある。また悪性疾患も診断確定前に除外する必要がある。

一般に、シェーグレン症候群患者で最も頻繁な腺外の障害は、関節痛で、ついで腎臓および肺といった臓器障害であることが報告されている。他方では、IgG4関連ミクリッツ病においてみられる腺外病変はシェーグレン症候群のそれとは明白に異なる。したがって、腭腫大や後腹膜線維症といった腺外病変がみられたときには、強くIgG4関連ミクリッツ病を疑うべきである。特に、AIPといった腭の病変はIgG4-RDの特徴であり、シェーグ

レン症候群に関連した膵病変に関する報告はほとんどない。 Ramos-Casalsらの報告ではシェーグレン症候群患者にみられる腺外病変として0.5%に膵炎が合併することを報告しているが、その詳細な記述はない。 IgG4関連ミクリッツ病の場合には、複数の腺外病変が診断時に存在する。 それゆえ、FDG-PETを含む全身検査を行うべきと考えられる。 シェーグレン症候群患者におけるコルチコイド投与による唾液腺機能の改善に対する有効性を評価する報告はあまりない。 シェーグレン症候群に対しプレドニゾン投与(30mg、6か月間の隔日投与)群および偽薬投与群を比較した報告があるが、群間の唾液分泌の改善に差はなかった。 これは、コルチコイドが有効ではないことを示唆している。 しかしながら、シェーグレン症候群患者20人に対する前向き研究で、低用量プレドニゾン維持療法(15mg/日の初回量および維持量5-7.5 mg/日)が26.3か月の観察期間中に少量の唾液生産の増加に結びつくことがわかったが、これはコルチコイド治療がシェーグレン症候群患者の唾液腺機能には大きな改善をもたらさないことを示したにすぎず、唾液腺機能の予後は、シェーグレン症候群およびIgG4関連ミクリッツ病で著しく異なっており、IgG4関連ミクリッツ病患者へのコルチコイドによる初期治療は腺機能に有効であった。

E. 結論

1. IgG4 関連ミクリッツ病とシェーグレン症候群における臨床症状の特徴をあきらかにしその違いを示した。

2. IgG4 関連ミクリッツ病とシェーグレン症候群における生化学的所見の違いを明らかにした。
3. IgG4 関連ミクリッツ病とシェーグレン症候群における腺外病変の違いを明らかにした。
4. IgG4 関連ミクリッツ病とシェーグレン症候群における腺分泌能の予後の違いについて明らかにした。

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

Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura M, Imai K.: The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases. *J Autoimmun* 39: 93-96, 2012.

Takano K, Yamamoto M, Kondo A, Takahashi H, Himi T. A clinical study of olfactory dysfunction in patients with Mikulicz's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38: 347-351.

Kawano K, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Inoue D, Yamamoto M, Takahashi H, Nomura H, Taguchi T, Umehara H, Makino H, Saito T. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 615-626.

- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohra K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 21-30.
- Yamamoto M, Takahashi T, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. An evaluation for a new questionnaire of Mikulicz's disease and its clinical validity. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 283459.
- Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Yamada K, Kawano M, Hirabayashi A, Eguchi K, Sugiura T, Horikoshi M, Umeda N, Minato H, Naka T. Cut off values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with IgG4 related disease. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 580814.
- Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, Nakashima H, Nishi S, Hisano S, Yamanaka N, Yamamoto M, Takahashi H, Umehara H, Saito T, Saeki T. Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: Detailed analysis of 20 Japanese cases. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 609795.
- Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Obara M, Yamamoto H, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2012
- Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano KI, Himi T, Suzuki Y, Nishimoto N, Honda S, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol.* 2012
- Deshpande V, Zen Y, Ferry JA, Chan JKC, Yi E, Sato Y, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Aalberse R, Azume A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MD, Chari S, Cheuk W, Cornell L, Fernandez-Del Castillo C, Forcione D, Hamilos D, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y,