

201128040B

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～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 苗代 康可

平成 24 (2012) 年 5 月

目 次

- [1] 総合研究報告
 - 研究代表者 苗代 康可1-14

- [2] 研究成果の刊行に関する一覧表15-18

- [3] 資料（研究成果の刊行物・別刷含む）19-60

[1] 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

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

研究代表者： 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。臨床上の問題点として、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とともに IgG4 関連ミクリッツ病の病態を明らかにするため DNA アレイおよびプロテインアレイを使用し、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および血中たんぱく質の発現解析を行った。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： の持続性腫脹を呈する一群を見出した。
われわれは従来シェーグレン症候群と 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
診断されていた患者の中に涙腺・唾液腺

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、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をおこない両者の違いを明らかにし、報告するとともに、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. マルチプルアッセイ解析

1. IgG4 関連ミクリツ病の血清収集

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。

III. 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

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。

IV. 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（資料 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（資料 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（資料 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ていた。またミクリツ病治療前後の血清をもちい、マルチプルアッセイ解析（MILLIPLEX® MAP HUMAN CYTOKINE / CHEMOKINE KIT 96 Well Plate Assay #MPXHCYTO60KPMX42 (premixed)）により血中タンパク質の発現を解析した結果、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を見たものの同定された 2 分子は、DNA アレイ解析にて発現変化が認められた遺伝子群には含まれず、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。

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 関連ミクリツ病症例各 70 名を対象に、後ろ向き研究を行った（資料：The immunology and clinical characteristics of IgG4 related disease 参照）。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で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かなかったが、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。

また全国的な患者の実態把握を行った(資料：ミクリッツ病に関する全国疫学

調査参照)。現在のミクリ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ってくると考えられる。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(資料 Fig. 2-1 参照)と、臨床疫学像を把握するための二次調査(資料 Fig. 2-2 参照)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ツ病患者数(一次調査回答より)は、441名(資料 Fig. 2-3 参照)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のように、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)、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)、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)、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
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ミクリツ病
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。

今回行った疫学調査により、IgG4 関連
ミクリツ病は当初、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、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。血中リンパ球
中の mRNA の発現解析からは
現段階ではアレルギーの関与が
示唆されるものの、やはり発病
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) IgG4 関連ミクリツ病患者の

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。

- 3) 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。
- 4) 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. 研究発表

1. 論文発表

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, Notohara 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.

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

Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. IgG4-Related Disease and Malignancy. *Intern Med*. 2011; 51: 349-350.

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 IgG4-related tubulointerstitial nephritis.

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

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.

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. 肝胆膵 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.

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

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

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

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

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.

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

ミクリツ病と全身性 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.

G. 知的所有権の取得状況
なし

[2] 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto M, Naishiro, Takahashi H. et. al	Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome.	Rheumatol Int	30	565-568	2010
Saiki T, Nishi S, Imai N, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H et. al	Clinicopathological characteristics of patients with IgG-4-related tubulointerstitial nephritis.	Kidney Int	78:	1016-1023	2010
Takahashi H, Yamamoto M, Naishiro Y, et. al	The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity.	Autoimmunity Reviews	8	591-594	2010
Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, et. al	Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome--the meaning of elevated serum levels of IgG4.	Intern Med.	49(14)	1365-70	2010;
Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H.	A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease.	Auris Nasus Larynx	Feb;39(1)	9-17	2012
Takahashi H, Yamamoto M, Naishiro et. al	The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related	J Autoimmu	39	93-96	2012
Kawano K, Yamamoto M, Takahashi H, et. al	Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease.	Clin Exp Nephrol.	15	615-626	2011
Umehara H, Yamamoto M, et. al	Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD)	Mod Rheumatol.	22	21-30	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.	39	9-17	2012
Umehara H, Yamamoto M, et. al	The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labour and	Mod Rheumatol.	22	1-14	2012

Takahashi H, Yamamoto M, Naishiro Y, et. al	The immunobiology and clinical characteristics of IgG4-related diseases.	J Autoimmun	39	93+96	2012
Yamamoto M, Takahashi T, Naishiro Y, et. al	An evaluation for a new questionnaire of Mikulicz's disease and its clinical validity.	Int J Rheumatol.			2012
Masaki Y, Yamamoto M, Takahashi H, et. al	Cut off values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with	Int J Rheumatol.			2012
Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, et. al	Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: Detailed analysis of 20 Japanese cases.	Int J Rheumatol.			2012
Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Himi T, et. al	Risk of malignancies in IgG4-related disease.	Mod Rheumatol.			2012
Yamamoto M, Naishiro, Takanashi KI, Himi T, Takahashi H, et. al	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, Yamamoto M, et. al	Consensus Statement on the Pathology of IgG4-related disease.	Mod Pathol.			2012
Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, et. al	Relapse patterns in IgG4-related disease.	Ann Rheum Dis.			2012
Stone JH, Yamamoto et.al	IgG4-Related Disease: Recommendations for the Nomenclature of this Condition and its Individual Organ System Manifestations.	Arthritis Rheum.			2012
Yamamoto M, Takahashi H, et. al	IgG4-Related Disease and Malignancy.	Intern Med.	51	349-350	2011
野賢一, 山本元久, 亀倉隆太, 松宮 弘, 氷見徹夫.	ミクリツ病に合併する嗅覚障害に関する検討.	日本耳鼻科学会誌	49	121-12	2010