

山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可	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	前田書店. 金沢.		69-77	2010,
高橋裕樹, 山本元久, 小池隆夫, 住田孝之	IgG4 関連疾患 GUIDELINE 膠原病・リウマチ.	診断と治療社		43-49	2010
高橋裕樹	IgG4関連疾患 リウマチ病学テキスト	診断と治療社		446-449	2010
高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久	IgG4関連疾患	日本臨床	68(増刊号)	597-600	2010,
高橋裕樹, 鈴木知佐子, 山本元久, 苗代康可, 篠村恭久	IgG4関連ミクリッツ病とシェーグレン症候群	リウマチ科	43	257-276	2010
高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久	膠原病類縁疾患. IgG4関連疾患	臨床と研究	87	1237-1241	2010
山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久	全身性IgG4関連疾患	臨床病理	58	454-465	2010
山本元久	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	MMJ (The Mainichi Medical Journal)	6	118-119	2010
山本元久	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	MMJ (The Mainichi Medical Journal)	6	166-167	2010
山本元久	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	MMJ (The Mainichi Medical Journal)	6	222-223	2010
苗代康可	連載ミクリッツ病とは? 第一回	北海道医療新聞	平成22年11月5日号		2010
苗代康可	連載ミクリッツ病とは? 第二回	北海道医療新聞	平成22年11月12日号		2010

山本元久	連載ミクリツツ病とは？第三回	北海道医療新聞	北海道医療新聞平成22年11月19日号		2010
山本元久	連載ミクリツツ病とは？第四回	北海道医療新聞	平成22年11月26日号		2010
山本元久	連載ミクリツツ病とは？第五回	北海道医療新聞	平成22年12月3日号		2010
山本元久, 高橋裕樹ら	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	107	653-657	2012
山本元久, 苗代康可, 高橋裕樹ら	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IgG4k測定の有用性.	診断と治療. Monthly Book ENTONI	139	135-143	2012
山本元久, 高橋裕樹	IgG4関連ミクリツツ病とシェーグレン症候群.	最新医学	67	923-931	2012
山本元久, 高橋裕樹	IgG4関連ミクリツツ病とシェーグレン症候群.	最新医学	67	923-931	2012
高橋裕樹, 山本元久, 苗代康可	IgG4関連疾患.	アレルギー	60	687-691	2011
山本元久, 高橋裕樹	IgG4関連Mikulicz病とSjögren症候群.	炎症と免疫	19	336-341	2011
山本元久, 高橋裕樹ら	IgG4関連疾患の検査と診断.	臨床検査	55	741-747	2011
高橋裕樹, 山本元久ら	IgG4関連疾患 up to date.	リウマチ科	46	190-196	2011
山本元久, 高橋裕樹ら	AIP関連疾患の再認識ミクリツツ病	肝胆膵	64	83-90	2012

[ 3 ] 資料（研究成果の刊行物・別刷含む）



# 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

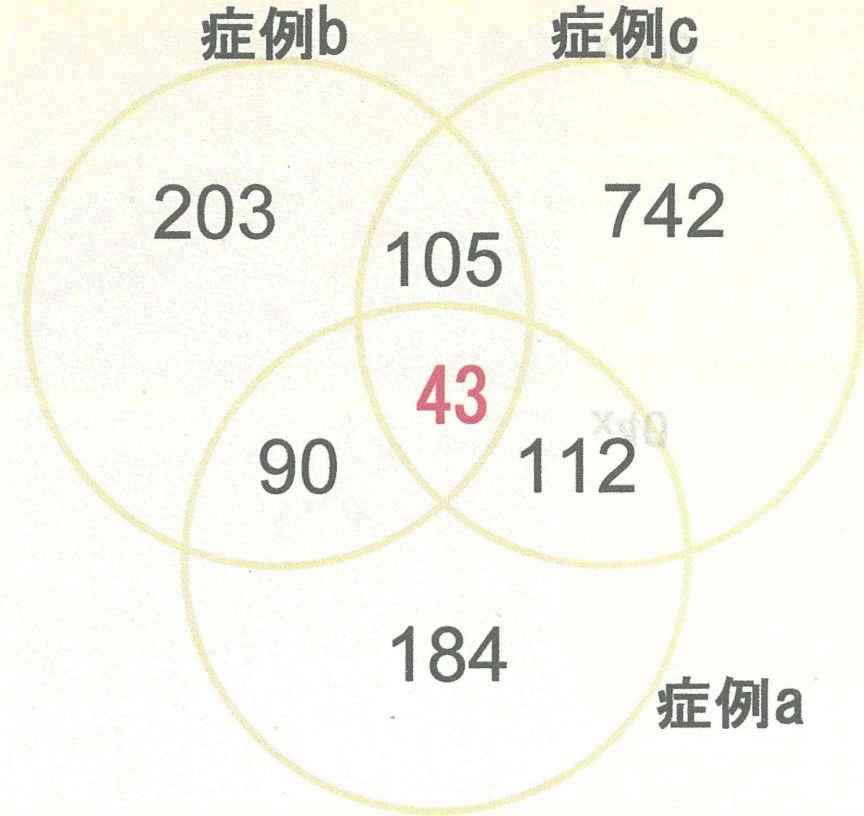
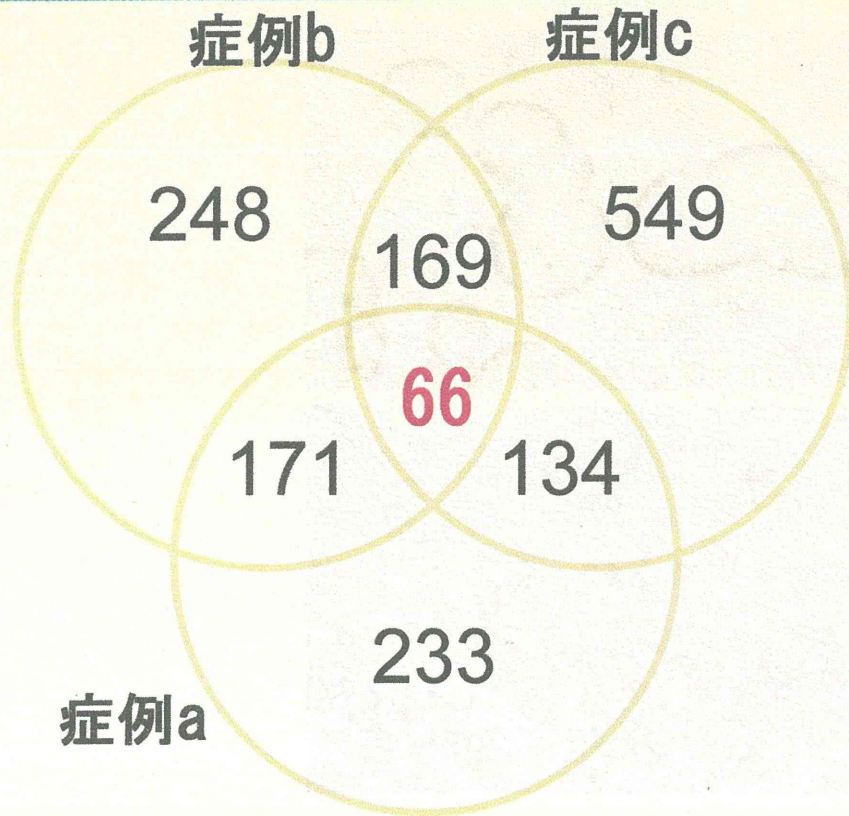
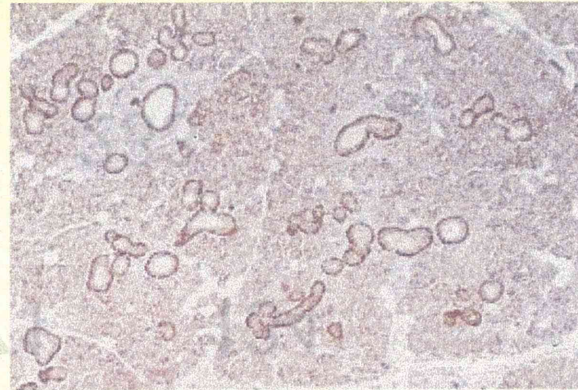


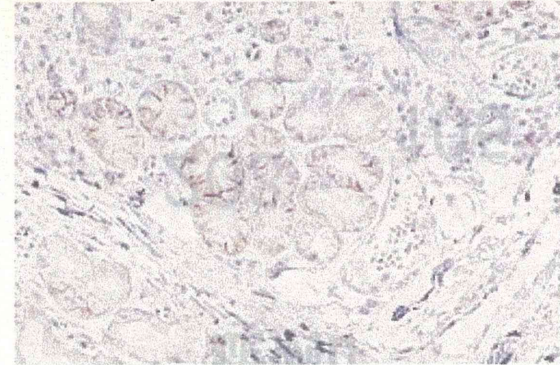
Fig. 1-1



# MD-1



x40



x200

Mikulicz's disease  
ミクリッツ病顎下腺

Sialolith  
唾石症

## Fig. 1-2a



# MD-2

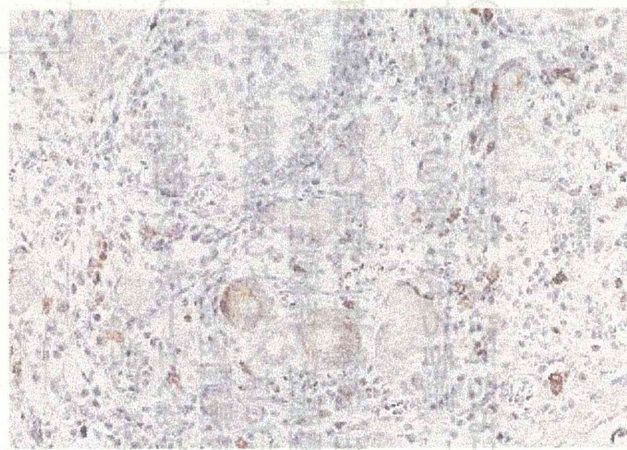
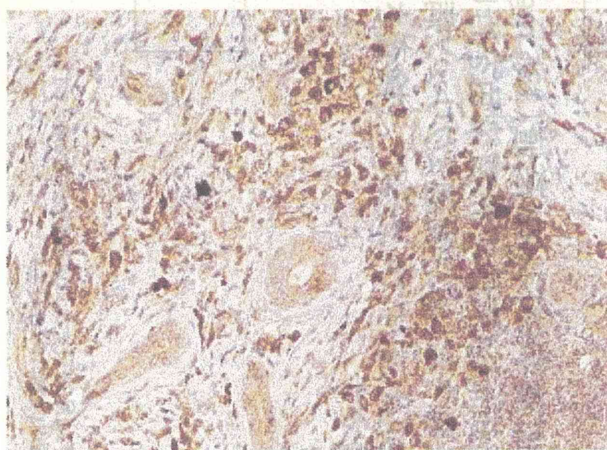
票査臨火一1-2.pif

21

55



x40



x200

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

Sialolith  
唾石症  
sialolith

## Fig. 1-2b



ミクリツツ病

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関連ミクリツ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	<input type="checkbox"/> 陽性 ( _____ 倍、染色型 _____ )			<input type="checkbox"/> 陰性
リウマトイド因子	<input type="checkbox"/> 陽性	<input type="checkbox"/> 陰性		
他の自己抗体	<input type="checkbox"/> 陽性 ( _____ )			<input type="checkbox"/> 陰性

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

(代答回)





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)
眼腫脹	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が高く、ステロイド治療で奏効することから、札幌大内科学第一講座グループの研究で分かってきた。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(一と指摘され「シェーグレン」にボーランドで報告さ「候群」と病理組織学的に同「シェーグレン症候群の一亜型」

どの認識が世界中に広まっていた。

同グループは、十一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」「抗体は陰性」「ステロイド反応性は良好

リッツ病患者を見逃さな「断マイカーや分子標的薬の開発に結びつける」と指摘。研究班は病因を「方、患者数などを把握し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 解剖再訪(佐藤達夫東京医科歯科大学名誉教授)を学ぶ会が十一月六日(一般演題を企画した)午後一時から、中央区の問い合わせは、みやまき札幌厚生病院講堂で開か外科・ヘルニアクリニックス011(209)5283、Eメール:info

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)助教



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。

# ミクリッツ病とは？

第1回

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、シェファアが、原因不明例をミクリッツ病と呼び、結核やリンパ腫に統括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りました。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られてきたことによる。

告している。シェーグレン症候群の疾患概念はハミルトンが一九四三年に

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。モイ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れてきた。

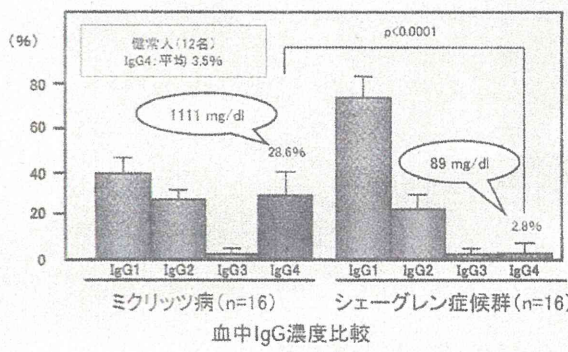


ミクリッツ先生の最初の論文に記載されたミクリッツ病患者の顔貌(1892年)

潤がみられることを報告した。

さらには表に示すように、シエーグレン症候群との臨床上の違いも明らかになってきている。これ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、私たちは従来のシエーグレン症候群と診断されていた症例の中、涙腺・唾液腺の持続性に腫脹を呈する一群を見出し、これらの症例は速やかに消退する患者の予後の改善および必要と考え、二十二年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究)を受けて、病態の解明および新規治療法の開発に挑んでいる。近年では、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り、発症早期の診断治療が重要と考えられている。



	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)
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(腺分泌の回復)	良好	不変、ときに改善



# 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

ミクリッツ病において、シエーグレン症候群が、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、日本シエーグレン症候群研究会(現日本シエーグレン症候群学会)において、JGCS(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、この診断基準によつ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の疫学調査の結果は現在

## 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一対七であり、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したシエーグレン症候群における女性対男性比は約七対十二)。自己免疫性腺炎(AlphaG4関連疾患(後述))の全国調査が、二〇〇二年に日本で行われ、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・四八人と見積もつて、さらに増加すると考

病(固形癌)も多いことが判明しており、臨床、喚起されるべき注意点と考えている。近年、ミクリッツ病に合併する自己免疫性腺炎、尿管性間質性腎炎などのさまざまな腺外病変の存在が徐々に明らかになってきている。これらの合併症ではミクリッツ病と同様の病理組織学的所見がみられ、ミクリッツ病が全身性IgG4関連疾患の一部であることを示している。さらにミクリッツ病の特徴である高IgG4血症を呈し、お互いに関係がみられる疾患群(二重IgG4関連疾患)が世界的にも注目を集めてきている。自己免疫性腺炎、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(図)、

表 IgG4関連ミクリッツ病の診断基準

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、ウエグナー肉芽腫症、リンパ腫、癌を鑑別する。

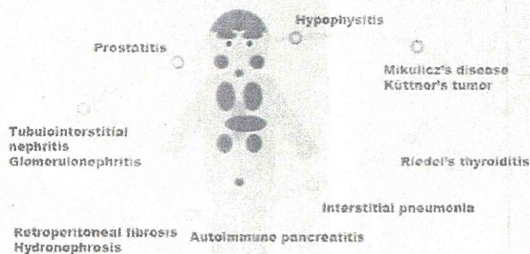


図 IgG4関連疾患

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](http://web.sapmed.ac.jp/im1/SubPage/04_Kenkyu/Kaisetsu03.html)

癌を鑑別する。そのためには、ステロイド投与にて軽快、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。次回から、札幌大内科学第一講座の山本元久助教にバトンタッチし、臨床







病理組織検査と合併症の診断を説明する。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。私たちが当時この診断基準の策定に関わった。これによれば、前掲した画像所見と血清学的所見で、診断は可能としている。

を発生することがあると認識している。よって悪性リンパ腫の鑑別が非常に大切である。

札幌医科大学第1講座

山本元久助教

「IgG4関連腎症は、IgG4陽性形質細胞浸潤を主体とする間質性腎炎である。糸球体腎炎を呈する症例は少ない。このため血液学的に腎機能障害や尿所見異常はほとんどみられない。造影CTにて腎実質内に多発する造影不良域を認める(図)。

ミクリッツ病とは?

第4回

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

り、現時点では、血液検査やPET撮影では両疾患は鑑別できないため、最も腫脹を呈しているが、下垂体炎

後腹膜線維症がみられた。このほか、頻度は少ないが、下垂体炎

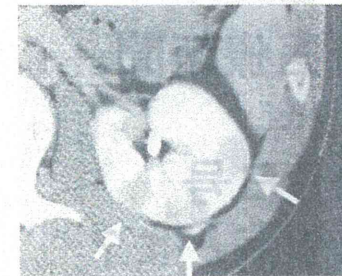


写真1 IgG4関連腎症の造影CT像

肺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CTにて気管支壁の肥厚として認知される。臨床的には喘息様の咳嗽を慢性的に認めていることが多い。一方、肺実質

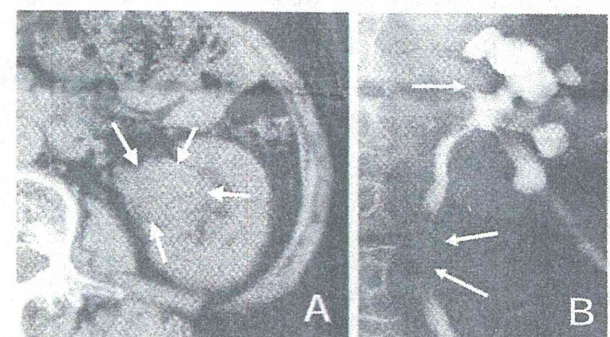
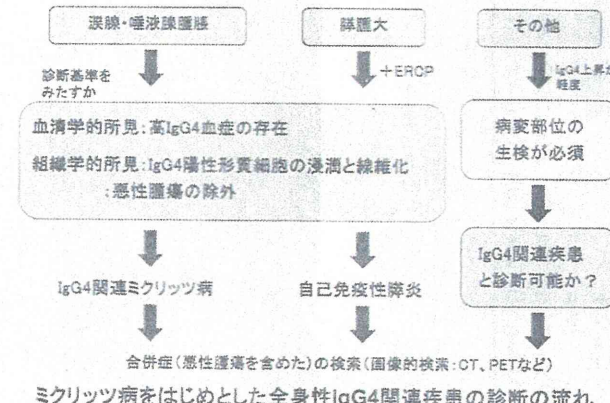


写真2 IgG4関連疾患に伴う後腹膜線維症

A: 腎門部(腎洞)に形成した腫瘤性病変、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)

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

病変は腫瘍形成性病変や間質性肺炎など多様な病変を呈する。このため診断が非常に困難な場合が多い。ただし後腹膜線維症単独で存在する場合、つまり特発性後腹膜線維症を全身性IgG4関連疾患に包括するかどうか議論が必要である。全身性IgG4関連疾患の場合、多くが尿管を圧排し、患側の腎が水腎している。



# 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

札幌医科大学第1講座

山本元久助 助教

## ミクリッツ病とは？

第5回

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/日から治療が開始される。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。

涙腺分泌能を反映するサクソチテストを行ったところ、治療開始四週間後には平均・0.55g/二分の増加を認めた。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

この組織学的所見を臨床的に反映しているものと考えられる。一方、自己免疫性腺炎や自己免疫性腎炎なども

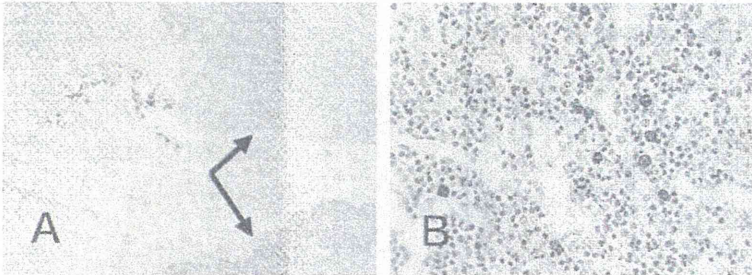
この組織学的所見を臨床的に反映しているものと考えられる。一方、自己免疫性腺炎や自己免疫性腎炎なども

この組織学的所見を臨床的に反映しているものと考えられる。一方、自己免疫性腺炎や自己免疫性腎炎なども

この組織学的所見を臨床的に反映しているものと考えられる。一方、自己免疫性腺炎や自己免疫性腎炎なども

臓器障害を認める場合、ミクリッツ病と全身性自己免疫疾患の鑑別が必要である。ブレドニゾロン0.8mg/kg/日以上から開始し、全身性自己免疫疾患の四週間継続した後に、二時間の空間的多発性と週間ごとに0%ずつ減量していく。治療評価は局所用量し、五〜一〇mg/日ではなく、全身で行う維持量を目指すのが望ましい。もし再燃を繰り返す場合は、ステロイドの再増量を行い、疾患活動性が高ければ、ステロイド抵抗性として、免疫抑制剤を併用するが、まだ導入すると、臨床的にも何を選択薬とするか、画像的にも寛解に導くことが可能である。

臓器障害を認める場合、ミクリッツ病と全身性自己免疫疾患の鑑別が必要である。ブレドニゾロン0.8mg/kg/日以上から開始し、全身性自己免疫疾患の四週間継続した後に、二時間の空間的多発性と週間ごとに0%ずつ減量していく。治療評価は局所用量し、五〜一〇mg/日ではなく、全身で行う維持量を目指すのが望ましい。もし再燃を繰り返す場合は、ステロイドの再増量を行い、疾患活動性が高ければ、ステロイド抵抗性として、免疫抑制剤を併用するが、まだ導入すると、臨床的にも何を選択薬とするか、画像的にも寛解に導くことが可能である。

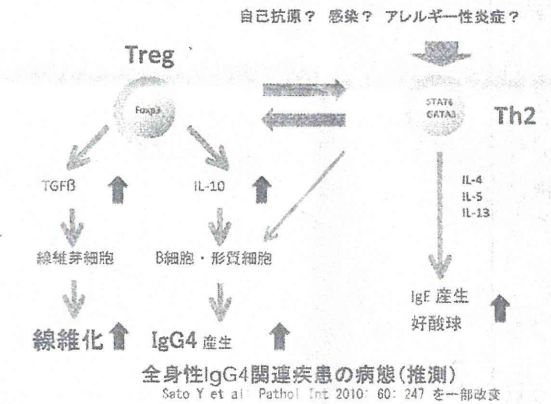


腺癌症例のIgG4陽性形質細胞浸潤

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腺炎の病態として、制御性T細胞の異常活性化が指摘されている(図)。これは事実であれば、制御性T細胞の増加により、細胞傷害性T細胞など

腺癌の合併を認めたものの、シエーグレン症候群報告も相次いでおり、日



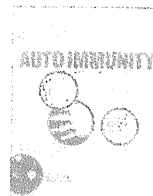
全身性IgG4関連疾患の病態(推測) Sato Y et al. Pathol Int 2010; 60: 247 を一部改変



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Journal of Autoimmunity

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jautimm](http://www.elsevier.com/locate/jautimm)

## The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases

Hiroki Takahashi<sup>a,\*</sup>, Motohisa Yamamoto<sup>a</sup>, Tetsuya Tabeya<sup>a</sup>, Chisako Suzuki<sup>a</sup>, Yasuyoshi Naishiro<sup>a</sup>, Yasuhisa Shinomura<sup>a</sup>, Kohzoh Imai<sup>b</sup><sup>a</sup> First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, South-1, West-16, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8543, Japan<sup>b</sup> The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 4 January 2012

Accepted 7 January 2012

## Keywords:

Mikulicz's disease

Sjögren's syndrome

Autoimmune pancreatitis

IgG4-related disease

Saxon's test

## ABSTRACT

Having the characteristic features of elevated serum IgG4 levels and prominent infiltration of IgG4-positive plasma cells with fibrosis in lesions, Mikulicz's disease (MD) has been recognized as an IgG4-related disease (IgG4-RD). Although incidence of autoimmune pancreatitis (AIP), one of the organ characteristics of IgG4-RD, has been internationally reported, there are only a few such reports of IgG4-related MD as a clinical entity as well as its misdiagnosis as Sjögren's syndrome (SS). Thus, we compared several clinical features of MD with SS to improve proper clinical diagnosis of MD in the clinical setting. A total of 70 SS and 70 MD cases evaluated at Sapporo Medical University Hospital were retrospectively analyzed. In SS patients, sicca symptoms were the most frequent (87%), followed by articular symptoms (23%), while lacrimal and salivary gland swelling were a rare (10%) and transient manifestation. In contrast, lacrimal or salivary gland swelling was observed in all patients with MD. Although nearly 60% of MD patients complained of sicca syndrome, skin rash and arthralgia were rare symptoms. Hypergammaglobulinemia was recognized in both SS and MD patients, but the occurrence of autoantibodies in patients with IgG4-related MD was low. Extraglandular organ involvement, often involving the retroperitoneum, pancreas, kidney and lung, was often discovered at the time of IgG4-related MD diagnosis. Although corticosteroid therapy tended to delay the hypofunction of salivary gland in SS patients, recovery of decreased function of salivary glands were observed in IgG4-related MD patients. These results suggest the beneficial effect of aggressive corticosteroid intervention in patients with IgG4-related MD. Although SS and MD are both chronic inflammatory diseases affecting the lacrimal and salivary glands, their clinical features and corticosteroid responsiveness are different. Thus, differential diagnosis of these conditions is warranted.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

As originally reported by Johann von Mikulicz-Radecki in 1892, Mikulicz's disease (MD) is a disorder characterized with symmetrical and persistent swelling of the lacrimal and salivary glands due to an unknown cause [1]. Until recently, MD has been categorized as a subtype of Sjögren's syndrome (SS), which is a chronic form of dacryoadenitis and sialoadenitis of autoimmune origin. However, in the early 2000s, Japanese researchers discovered that "Mikulicz's type" dacryoadenitis and sialoadenitis is associated with an elevated serum IgG4 level and significant infiltration of IgG4-positive plasma with fibrosis [2]. In addition, MD was also characterized by good responsiveness to corticosteroids and prompt

recovery of glandular, in contrast to the irreversible tissue damage that accompanies SS [3]. MD is frequently complicated by autoimmune pancreatitis (AIP), retroperitoneal fibrosis, and tubulointerstitial nephritis (TIN) with extraglandular involvement. Indeed, the elevated serum IgG4 levels and fibrotic infiltration of IgG4-positive plasma cells are also observed in these extraglandular lesions. Thus, rather than a subtype of SS, MD is more appropriately regarded as a component of IgG4-related disease (IgG4-RD); a systemic disease which shares an etiology and clinical condition with AIP [4].

The Japanese Society of Pancreatology proposed diagnostic criteria for AIP in 2006 and attempted to encourage international adoption of their definition [5]. Gradually, AIP received international recognition that culminated with new international consensus diagnostic criteria developed by an international expert panel at the 14th Congress of the International Association of Pancreatology in 2010 [6]. Unfortunately, the number of international MD reports remains very low in contrast to those of AIP

\* Corresponding author. Tel.: +81 11 611 2111; fax: +81 11 611 2282.

E-mail address: [htakahas@sapmed.ac.jp](mailto:htakahas@sapmed.ac.jp) (H. Takahashi).



reports. Although few patients had been diagnosed with MD in Japan until several years ago, an increased number of reported cases would be predicted in response to the growing recognition of MD. Considering that IgG4-related AIP is frequently reported on an international level, it could not be assumed that IgG4-related MD occurs only in Japan. Rather, IgG4-related MD may continue to be misdiagnosed as SS in countries outside of Japan. Therefore, based on the experience at a single medical institution (Sapporo Medical University Hospital), we compared several clinical features of MD with SS with an aim to improve proper clinical diagnosis of MD.

## 2. Materials and methods

A retrospective survey of SS and MD was conducted in Sapporo Medical University Hospital. A total of 70 SS cases and 70 MD cases were analyzed. The diagnosis of SS was made according to the revised Japanese criteria with positivity of anti-SS-A antibody as a minimum requirement [7] and all cases were corresponding to primary SS. The diagnosis of MD was made according to the diagnostic criteria for IgG4-related MD determined by the Japanese Society for SS [8]. All patients with IgG4-related MD exhibited an increased level of serum IgG4 ( $840 \pm 740$  mg/dl) and a high ratio of serum IgG4/IgG ( $25.1 \pm 9.4\%$ ). The average follow-up period among SS and MD cases was 117.3 and 46.8 months, respectively (Table 1). Antinuclear antibodies were measured using indirect fluorescence and a serum dilution reference value of  $\leq 1:80$ . Rheumatoid factor levels were measured via a latex immunoassay (turbidimetric) with a reference value of  $<15$  IU/ml. The Ouchterlony method with a serum dilution reference value of  $<1:1$  was used to assess the presence of anti-SS-A and anti-SS-B antibodies. Salivary gland function was evaluated using the Saxon test [9].

## 3. Results

### 3.1. Clinical features

As outlined in Table 1, the average age at diagnosis was higher among IgG4-related MD cases than in SS cases (59.0 vs. 46.5 years, respectively). The youngest age at diagnosis of SS and IgG4-related MD was 17 and 25 years, respectively. The male-to-female ratio of reported SS and MD cases was 2:68 and 29:41, respectively, indicating relative greater male risk for IgG4-related MD in contrast to SS. Initial sicca symptoms were present in nearly all SS patients (87.1%) and 58.6% of IgG4-related MD patients. Skin rash, arthralgia, and Raynaud's symptom were present as initial symptoms in numerous SS patients, including 3 young patients diagnosed with a fever of unknown origin. However, these symptoms were rarely found in IgG4-related MD patients. Although most (98.6%) IgG4-related MD patients revealed swelling of lacrimal and submandibular glands at

diagnosis, only 10% of patients with SS had swelling of salivary glands and a transient enlargement of the parotid glands.

### 3.2. Laboratory findings

As noted in Table 2, hypergammaglobulinemia was a characteristic feature of both diseases. Average levels of serum IgG at diagnosis in SS and IgG4-related MD patients were 1830 and 2533 mg/dl, respectively. Although hypocomplementemia ( $<30$  U/ml of CH50) was rarely recognized in SS patients, approximately 20% of patients with IgG4-related MD demonstrated this finding. With the exception of a single patient, all others with IgG4-related MD showed negativity of the anti-SS-A antibody. Additionally, only a few positive cases for antinuclear antibody and rheumatoid factor were observed. Hematological tests were predominantly normal. Elevated serum CRP levels ( $>0.3$  mg/dl) were observed in 3 patients (4.3%) with SS and 9 patients (12.9%) with IgG4-related MD.

### 3.3. Extraglandular lesions

As noted in Table 3, the most frequent extraglandular lesions in SS patients during the follow-up period were arthralgias (20.0%), followed by skin rashes (14.3%), cholestasis including primary biliary cirrhosis (8.6%), liver dysfunction (4.3%), and renal tubular acidosis (4.3%). The pattern of organ involvement was similar to those conventionally reported with SS [10]. Conversely, IgG4-related MD was most frequently accompanied by retroperitoneal fibrosis (20.0%), followed by AIP (18.6%), TIN (15.7%), and lung involvement (15.7%). Prostatitis and hypophysitis were also observed in IgG4-related MD. Although 9 patients (12.9%) with IgG4-related MD had superficial lymph node swelling, which required differential diagnosis from malignant lymphoma, systemic lymphadenopathy including the involvement of mediastinal lymph nodes was observed in 44 patients (62.9%) with IgG4-related MD. The introduction of the F-18 fludeoxyglucose positron emission tomography (an FDG-PET) scan has enabled early and highly sensitive detection of extraglandular lesions in IgG4-related MD. Interestingly, multiple organ involvement (with the exception of mediastinal lymph nodes) existed at diagnosis of IgG4-related MD in 41 (93.2%) out of 44 patients. While the effect of corticosteroid therapy after the diagnosis of IgG4-related MD should be considered, only 3 patients developed new extraglandular lesions during follow-up.

### 3.4. Prognosis in salivary gland function

As estimated using Saxon's test, the SS patients' salivary gland function at diagnosis and end of follow-up was  $1.82 \pm 1.45$  g/2 min

Table 1  
Patient demographic characteristics at inclusion.

	Sjögren's syndrome	IgG4-related Mikulicz disease
No. Patients	70	70
Average age at diagnosis (yr)	46.5 (17–74)	59.0 (25–88)
(Male/female)	2/68	29/41
Follow-up period (month)	117.3 (15–394)	46.8 (1–206)
Initial symptom		
Sicca syndrome	61 (87.1%)	41 (58.6%)
Arthralgia	16 (22.9%)	0 (0.0%)
Skin rash	9 (12.9%)	1 (1.4%)
Lacrimal/salivary gland swelling	7 (10.0%)	70 (100.0%)
Nasal obstruction	0 (0.0%)	36 (51.4%)
Fever	7 (10.0%)	0 (0.0%)
Raynaud's phenomenon	3 (4.3%)	0 (0.0%)

Table 2  
Laboratory findings at diagnosis.

	Sjögren's syndrome (n = 70)	IgG4-related Mikulicz disease (n = 70)
IgG (mg/dl)	1830.4 $\pm$ 499.8	2533.9 $\pm$ 1633.2
IgA (mg/dl)	292.4 $\pm$ 138.6	156.0 $\pm$ 87.1
IgM (mg/dl)	131.7 $\pm$ 68.3	83.8 $\pm$ 68.2
CH50 (U/L)	43.5 $\pm$ 8.6	38.2 $\pm$ 12.8
Hypocomplementemia	3/63 (4.3%)	15/70 (21.4%)
Antinuclear antibody $\geq$ (160x)	34/70 (48.6%)	11/70 (15.7%)
Rheumatoid factor $\pm$	28/70 (40.0%)	14/70 (20.0%)
Anti-SS-A antibody $\pm$	70/70 (100%)	1/70 (1.4%)
Anti-SS-B antibody $\pm$	10/70 (14.3%)	0/70 (0.0%)
WBC (/mm <sup>3</sup> )	4984 $\pm$ 1608	6006 $\pm$ 1567
PLT ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	21.6 $\pm$ 4.5	23.6 $\pm$ 6.0
Elevation of CRP ( $\geq 0.3$ mg/dl)	3/70 (4.3%)	9/70 (12.9%)

**Table 3**  
Organ involvement in Sjögren's syndrome and IgG4-related Mikulicz's disease.

	Sjögren's syndrome (n = 70)	IgG4-related Mikulicz disease (n = 70)
Joint	14 (20.0%)	0 (0.0%)
Skin	10 (14.3%)	1 (1.4%)
Eye	2 (2.9%)	0 (0.0%)
Pancreas	0 (0.0%)	13 (18.6%)
Biliary	6 (8.6%)	2 (2.8%)
Liver	3 (4.3%)	1 (1.4%)
Kidney	3 (4.3%)	11 (15.7%)
Retroperitoneum	0 (0.0%)	14 (20.0%)
Prostate	0 (0.0%)	5 (7.1%)
Lung	1 (1.4%)	11 (15.7%)
Heart	0 (0.0%)	2 (2.8%)
Pituitary	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Parotid	7 (10.0%)	19 (27.1%)
Submandibular	2 (2.9%)	68 (97.1%)
Lacrimal	1 (1.4%)	69 (98.6%)

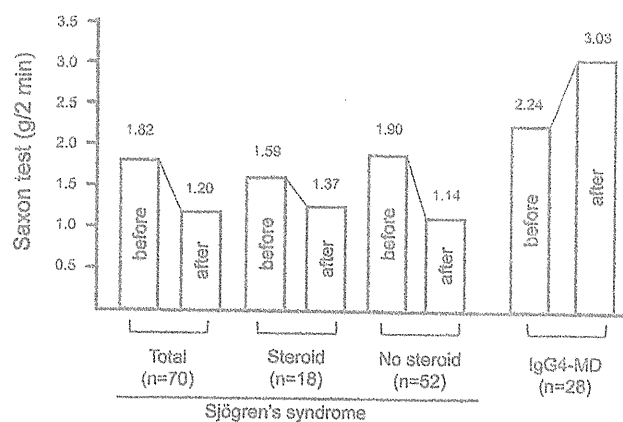
and  $1.20 \pm 0.98$  g/2 min, respectively (Table 4, Fig. 1). The monthly and yearly rate of salivary gland function decrease in SS patients was  $-0.009$  g/2 min and  $-0.1$  g/2 min, respectively. The monthly rate of salivary gland function decrease was  $-0.0105$  g/2 min in SS patients without corticosteroid therapy and  $-0.0048$  g/2 min in SS patients with corticosteroid therapy. In contrast, salivary gland function at diagnosis and end of follow-up among 28 patients with IgG4-related MD was  $2.24 \pm 1.87$  g/2 min and  $3.02 \pm 1.51$  g/2 min, respectively (Table 5).

#### 4. Discussion

Chronic dacryoadenitis and sialoadenitis, which showed symmetrical, persistent swelling of the lacrimal and salivary glands (so called MD), has been considered a subtype of SS [11]. However, recent research from Japan reported that an increased level of serum IgG4 and significant infiltration of IgG4-positive plasma cells with fibrosis in the lacrimal and salivary glands were observed in MD, and similarly in AIP [2]. In addition, MD has been found to be accompanied by a wide variety of extraglandular lesions. Thus, MD is now considered to comprise IgG4-RD with AIP, rather than belonging to SS [4]. In particular, AIP cases have been reported all over the world and international consensus diagnostic criteria were recently developed [5]. Although the diagnostic criteria for IgG4-related MD were created by the Japanese Society for SS [8], international consensus on clinical criteria for MD has yet to be established [12]. There are few reports regarding MD from countries other than Japan. However, many cases of IgG4-RD with AIP have been already reported internationally. Considering that about one-third of idiopathic retroperitoneal fibroses are assumed to be IgG4-

**Table 4**  
Frequency of extraorgan involvement in Sjögren's syndrome on literature report.

	Fauchais AL [15] (n = 445)	Baimpa E [16] (n = 536)	Ramos-Casals [17] (n = 1010)
Articular	50%	30%	48%
Cutaneous	16%	11%	—
Renal	8%	8%	5%
Pulmonary	12%	19%	11%
Hepatobiliary	—	7%	—
Neuropathies	16%	19%	11%
Muscular	17%	0.4%	—
Thyroid	—	14%	—
Pancreas	—	—	0.5%



**Fig. 1.** Salivary gland function before and after follow-up in Sjögren's syndrome and IgG4-related Mikulicz's disease patients.

related [13], MD is unlikely to be endemic to Japan. Rather, given that MD had previously been considered to be a subtype of SS and that the recognition for IgG4-RD is quite low in western countries, patients with IgG4-related MD might have been misdiagnosed with SS. Therefore, by comparing SS to IgG4-related MD patients evaluated at our institution, the purpose of this study was to find characteristic clinical features of IgG4-RD in order to help make a differential diagnosis.

This study found that the typical IgG4-related MD patient is a male or female around 60 years of age, presenting with swelling of the submandibular region and upper eyelids. Articular symptoms, pyrexia, and skin rash suggestive of systemic rheumatic diseases were rarely observed among IgG4-related MD patients. Sicca symptoms were initially recognized in approximately 60% of IgG4-related MD patients, lower than in SS patients. Thus, a diagnosis of SS and also IgG4-related MD should be considered when patients present with sicca symptoms such as oral thirst and dry eyes. Although IgG4-related MD patients showed a slightly higher level of serum IgG compared with SS patients, the positivity of disease-specific or -nonspecific autoantibodies was lower in IgG4-related MD patients. Hypocomplementemia was observed in approximately 20% of IgG4-related MD patients, particularly among cases with multiple organ involvement containing renal lesions [14]. When IgG4-related MD is suspected based on these symptoms, physical findings, and laboratory data, it is essential to perform serum IgG4 level measurement as well as immunostaining with anti-IgG4 antibody for tissue specimens from lacrimal and salivary glands. If the serum level of IgG4 exceeds 135 mg/dl and IgG4-positive plasma cells prominently infiltrate tissues with fibrosis, IgG4-related MD should be highly suspected. Finally, malignant diseases should be excluded prior to achieving a diagnosis.

In general, the most frequent extraglandular lesions in SS patients were arthralgias, followed by organ involvement such as kidney and lung according to literature report (Table 4) [15–17]. On

**Table 5**  
Salivary gland function before and after follow-up.

	Follow-up period (month) mean ( $\pm$ SD)	Saxon's test (g/2 min)		
		Before	After	Monthly change mean ( $\pm$ SD)
Sjögren's syndrome (n = 70)	117.3 $\pm$ 83.2	1.82	1.20	$-0.0090 \pm 0.0166$
steroid therapy (n = 18)	137.6 $\pm$ 98.3	1.59	1.37	$-0.0048 \pm 0.0187$
no steroid therapy (n = 52)	110.3 $\pm$ 160.3	1.90	1.14	$-0.0105 \pm 0.0158$
Mikulicz's disease (n = 28)	66.9 $\pm$ 41.1	2.24	3.03	$0.0151 \pm 0.0286$



the other hand, the extraglandular organs involved in IgG4-related MD are clearly different from those involved in SS. Thus, IgG4-related MD should be suspected when various organ involvement, characterized by various indicators such as pancreatic swelling or retroperitoneal fibrosis, is recognized. In particular, the pancreatic involvement corresponding to AIP is characteristic of IgG4-RD. There are few reports regarding pancreatic lesion associated with SS [18]. Although Ramos-Casals reported 0.5% of pancreatitis in SS patients as one of extraglandular features, detailed disease description was not available [17]. In the case of IgG4-related MD, multiple organ involvement will be present at initial diagnosis. Therefore, systemic examination, including an FDG-PET scan, should be performed [19].

There have been only a few reports to assess the effectiveness of corticosteroid for the improvement of salivary gland function in SS patients. One earlier controlled trial compared oral prednisolone (30 mg, alternate days for 6 months) and placebo in SS [20]. There was no difference between groups in salivary flow rate, suggesting no beneficial effect of corticosteroid. However, a prospective study in 20 patients with SS found that low dose prednisolone maintenance (initial dose 15 mg daily, maintenance dose 5–7.5 mg daily) led to an increase of saliva production during 26.3 months of mean follow-up period [21]. This study confirmed that corticosteroid treatment did not cause significant improvement for salivary gland function in SS patients, and prognosis of salivary gland function was remarkably different between SS and IgG4-related MD (Fig. 1). Although conservative treatment without corticosteroid might be chosen for IgG4-related MD patients not presenting with subjective symptoms, the introduction of corticosteroid appeared to have a beneficial effect on glandular function.

## 5. Conclusion

IgG4-related MD comprises an important component of IgG4-RD, which is associated with AIP. Although there are few reports of MD from countries other than Japan, the number of reported IgG4-related MD cases will likely increase internationally over coming years, just as the number of AIP cases is also increasing. Most IgG4-related MD patients might be misdiagnosed with SS. Patients presented with a swelling of the lacrimal and salivary glands and sicca symptoms should be suspected for a diagnosis of IgG4-related MD. Physical examination for lacrimal and salivary glands and measurement of serum IgG4 are essential for proper diagnosis. In addition, negativity of anti-SS-A antibody and characteristic extraglandular lesions common to AIP might also suggest IgG4-related MD. Corticosteroid therapy is effective in improving salivary function among IgG4-related MD patients.

## References

- [1] Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr. z. Chir. Festschr. f. Theodor Billroth: 1892. pp. 610–30.
- [2] Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:227–34.
- [3] Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. Beneficial effects of steroid therapy for Mikulicz's disease. *Rheumatology* 2005;44:1322–3.
- [4] Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. *Autoimmun Rev* 2010;9:591–4.
- [5] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626–31.
- [6] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2010;40:352–8.
- [7] Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, Hayashi Y, Tsubota K. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol* 2004;14:425–34.
- [8] Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mikulicz's disease and its extraglandular lesions. *Curr Immunol Rev* 2011;7:162–71.
- [9] Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. *Arthritis Rheum* 1985;28:1128–32.
- [10] Anaya J-M, Talal N. Sjögren's syndrome and connective tissue diseases associated with other immunologic disorders. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied condition*. 13th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1997. p. 1561–80.
- [11] Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease." *Amer J Pathol* 1953;29:471–503.
- [12] Harrison JD, Rodriguez-Justo M. Commentary on IgG4-related sialadenitis: Mikulicz's disease, Kuttner's tumour, and eponymy. *Histopathology* 2011;58:1164–6.
- [13] Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:333–46.
- [14] Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;78:1016–23.
- [15] Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren's syndrome. Clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev* 2010;9:595–9.
- [16] Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Medicine* 2009;88:284–93.
- [17] Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Teresa M, Gil A, Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren's syndrome in Spain. Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008;87:210–9.
- [18] Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Møller S, Schiødt M. Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2010;45:752–8.
- [19] Suga K, Kawakami Y, Hiyama A, Hori K, Takeuchi M. F-18 FDG-PET finding in Mikulicz's disease and systemic involvement of IgG4-related lesions. *Clin Nucl Med* 2009;34:164–7.
- [20] Fox PC, Dattiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:149–56.
- [21] Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 1999;38:938–43.



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

Tetsuo Himi<sup>a,\*</sup>, Kenichi Takano<sup>a</sup>, Motohisa Yamamoto<sup>b</sup>,  
Yasuyoshi Naishiro<sup>b</sup>, Hiroki Takahashi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Otolaryngology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

<sup>b</sup>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).