

IgG4 関連疾患って一体何？” 血液内科の立場より～多クローン性高ガンマグロブリン血症よりみた鑑別疾患～. IgG4 研究会 2010 年 3 月 13 日

9. 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、坪田一男、江口勝美、住田孝之、菅井進、梅原久範. IgG4 関連疾患診断における IgG4 値、IgG4/IgG 比の検討. 日本リウマチ学会. 2010 年 4 月 22 日

10. 正木康史、黒瀬望、岩男悠、中島章夫、小島勝、吉野正、中村栄男、菅井進、梅原久範. Retrospective analysis of 155 cases of IgG4-related disease. 日本血液学会. 2010 年 9 月 26 日

11. 正木康史、黒瀬望、小島勝、中村栄男、吉野 正、梅原久範. I g G 4 関連疾患診断のための血清 IgG4/IgG 比率および組織 IgG4+/IgG+ 細胞比率の検討. 日本リンパ網内系学会. 2011 年 7 月 2 日

12. 正木康史、黒瀬望、佐伯敬子、松井祥子、川野充弘、坪井洋人、住田孝之、梅原久範. I g G 4 関連疾患診断のための組織 I g G 4 陽性細胞比率の検討. 日本リウマチ学会. 2011 年 7 月 19 日

13. 正木康史、梅原久範. Multi-center Retrospective and Prospective study of IgG4-RD in Japan. 日本シェーグレン症候群学会. 2011 年 9 月 10 日

14. 正木康史. IgG4 関連疾患～新たな疾患概念～. 第 73 回日本血液学会学術集会(教育講演). 2011 年 10 月 15 日

14. 正木康史. IgG4 関連疾患～新たな疾患概念～. 第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会 (教育講演) . 2011 年 10 月 22 日.

#### 学会発表 (海外)

1, Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. on behalf of MOLPS/Mikulicz's disease Society of Japan. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related lymphoproliferative disorders. 10th International conference of malignant

lymphoma. Lugano, Swiss. 2008 年 6 月 6 日.

2, Masaki Y, Kurose N, Iwao H, Nakajima A, Yamamoto M, Takahashi H, Kawano M, Saeki T, Matsui S, Azumi A, Nishiyama S, Zen Y, Sumida T, Kojima M, Yoshino T, Nakamura S, Tomosugi N, Takegami T, Sugai S, Umehara H.

Clinico-pathological Analysis of 114 Cases of IgG4+MOLPS (IgG4<sup>+</sup> Multi-Organ Lymphoproliferative Syndrome). 10th International Sjogren's syndrome symposium. Brest, France. 2009 年 10 月 1 日.

3, Masaki Y, Kurose N, Sugai S, Umehara H. . Multicenter Retrospective and Prospective study of IgG4-RD in Japan. The 20<sup>th</sup> Japanese Society of Sjögren's syndrome. Athens, Greece 2011 年 9 月 28 日.

4, Masaki Y, Umehara H. Multicenter Retrospective and Prospective study of IgG4-RD in Japan. The 1st International Conference On IgG4-Related Disease (IgG4-RD) . Boston, USA. 2011 年 10 月 5 日.

#### I. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

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  
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  
平成 23 年度分担研究報告書

IgG4 関連腎臓病の臨床的特徴とステロイド治療に伴う変化に関する検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：IgG4 関連腎臓病では高 IgG4 血症，Cr 上昇，補体低下，画像検査上のびまん性腎腫大や多発結節影，尿管壁肥厚などが特徴であり，組織学的には尿細管炎に乏しい間質性腎炎像，IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞浸潤，浸潤細胞を取り囲むような線維化などがみられた。IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞は治療により速やかに消退することが確認された。

共同研究者

水島伊知郎，山田和徳

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病  
内科

細胞・調節性 T 細胞浸潤，浸潤細胞を取り囲むような線維化などの特徴がみられた。治療後の標本では治療後期間が長いものほど細胞浸潤が消退し代わりに線維化が顕在化する傾向であった。IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞は治療後速やかに消退し、他の CD4 陽性細胞や CD8 陽性細胞は炎症部位に長く残存していた。

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病の臨床的特徴とステロイド治療に伴う病理所見の変化を明らかにする。

B. 研究方法

腎実質や腎盂・尿管の病変を認めた IgG4 関連疾患患者 6 例を対象に，血液・尿検査・画像・腎組織所見の特徴を後ろ向きに解析し，さらにステロイド治療による臨床経過中のそれぞれの変化を検討した。

C. 研究結果

臨床的には高 IgG4 血症，Cr 上昇，補体低下，画像検査上のびまん性腎腫大や多発結節影，尿管壁肥厚などが特徴的であり，それらは治療により速やかに回復する傾向がみられたが，腎機能障害や画像上の瘢痕所見の残存は比較的高率であった。組織学的には尿細管炎に乏しい間質性腎炎像，IgG4 陽性形質

D. 考察

高 IgG4 血症や補体低下は本症に比較的特徴的な所見であり，画像所見とあわせ他の腎疾患との鑑別に有用と考えられた。これらの所見はステロイド治療により速やかに消退する傾向がみられたが，機能的・構造的後遺症も比較的高率に認められ治療法の検討を要する。組織学的に IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞浸潤や特徴的な線維化がみられ，線維化は治療後時間経過と共に顕在化する傾向であったが IgG4 陽性形質細胞・調節性 T 細胞浸潤は治療後速やかに消退しており，ステロイド投与の有無によって組織学的診断は大きな影響を受けると考えられる。

E. 結論

IgG4 関連腎臓病に特徴的な臨床所見は治療

により速やかに消退してしまう可能性が示された。構造的・機能的後遺症を残すことはそれほど稀ではなく治療法の検討が必要である。治療前後での各種細胞の挙動と病態の関連について更なる検討が必要である。

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Inoue D, Umehara H, Yamagishi M, Yamaguchi Y, Nagata M, Matsumura M, Kawano M. Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

Mizushima I, Kawano M, Yamada K, Fujii H, Inoue D, Umehara H, Yamagishi M, Yamaguchi Y, Nagata M, Matsumura M. Clinicopathological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. International Symposium on IgG4 -Related Disease. Massachusetts General Hospital and the Holiday Inn Boston at Beacon Hill, Boston, Massachusetts, USA. October 4-7 2011

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
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  
平成 23 年度分担研究報告書

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師  
研究協力者 山田和徳 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 特任助教

研究要旨：IgG4 関連皮膚疾患について検討した。IgG4 関連皮膚疾患は、6.3% (5/80) で認められた。5 例における検討では、皮疹は顔面および頭頸部に認め、涙腺炎、唾液腺炎を合併する傾向にあった。免疫病理学的検討では、真皮および皮下組織に IgG4 陽性細胞浸潤が認められ、全例で軽度から中等度の線維化を認めた。平均浸潤 IgG4 陽性細胞数は、67.3 個/強視野であった。IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴については、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

共同研究者  
濱口儒人  
所属 金沢大学附属病院 皮膚科  
佐伯敬子  
所属 長岡赤十字病院 内科

紅斑性小結節、皮下小結節、痒疹であった。皮疹発現部位は、4 例で、顔面または頭頸部であった。皮膚以外の罹患部位としては、全例で涙腺炎および/または唾液腺炎を認めた。全例で、血清 IgG4 値高値を認め、平均血清 IgG4 値は  $665.6 \pm 410.0$  mg/dl であった。

A. 研究目的

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

2004 年 11 月 1 日から 2011 年 11 月 30 日の期間で、IgG4 関連疾患に皮膚病変を合併した 5 例を対象に、発症時期、皮疹の種類、部位、皮膚以外の罹患部位、血液検査所見などの臨床的特徴および、皮疹の免疫病理学的特徴を後ろ向きに解析した。

C. 研究結果

80 例中 5 例 (6.3%) で IgG4 関連疾患に皮膚病変の合併を認めた。5 例中 2 例で、皮膚病変は IgG4 関連疾患の診断前に発症していた。皮疹の種類は、紅斑性丘疹、

皮膚生検の免疫病理学的検討では、浸潤 IgG4 陽性細胞は、真皮および皮下組織に認められた。全例で、軽度から中等度の線維化が認められた。1 例で、限局性の閉塞性静脈炎が認められた。胚中心形成は、2 例で認められた。平均浸潤 IgG4 陽性細胞数は、67.3 個/強視野 (23.0—128.6 個) であった。

D. 考察

我々が検討した IgG4 関連皮膚疾患 5 例の臨床的特徴として、顔面、頭頸部領域に多い点、紅斑性皮疹が多い点が挙げられた。しかしながら、症例数が限られているため、さらに大規模な検討が必要と考えられた。特筆すべき点は、5 例中 2 例において、IgG4 関連疾患と診断される前に皮膚病変を発症していたことである。これまで、確定診断されていなかった皮膚疾患の中に、IgG4 関連皮膚疾

患が埋もれている可能性があると考えられた。IgG4 関連皮膚疾患の鑑別診断として、皮膚に形質細胞浸潤をきたす疾患（皮膚形質細胞腫、多発性骨髄腫の皮膚浸潤など）や、好酸球浸潤やリンパ濾胞を形成する疾患（木村病、angiolymploid hyperplasia with eosinophilia; ALHE）が挙げられる。

免疫病理学的には、他の IgG4 関連疾患で報告されている病変部への IgG4 陽性の形質細胞浸潤、好酸球浸潤、線維化が認められた。しかしながら、閉塞性静脈炎については、5 例中 1 例で限局性に認められたのみであった。また、花筵様の線維化については、認められなかった。浸潤 IgG4 陽性細胞数については、強視野で、23.0 個から 128.6 個とばらつきを認めた。過去の症例報告では、210-425 個/強視野と自験例と比較して浸潤 IgG4 陽性細胞が多い報告もあり、IgG4 関連皮膚疾患において、適切な浸潤 IgG4 陽性細胞数を定めるには、さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

## E. 結論

IgG4 関連皮膚疾患は 6.3% (5/80) で認められた。皮疹は顔面および頭頸部によく見られ、涙腺炎、唾液腺炎を合併する傾向にあった。紅斑性皮疹の形態をとる傾向にあった。免疫病理学的検討では、真皮および皮下組織に IgG4 陽性細胞浸潤が認められ、全例で軽度から中等度の線維化を認めた。浸潤 IgG4 陽性細胞数には、ばらつきが認められた。

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴については、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

Yamada K, Hamaguchi Y, Saeki T, Yagi K, Ito N, Kakuchi Y, Yamagishi M, Takehara K,

Nakanuma Y, and Kawano M.

Clinicopathological characteristics of IgG4-related skin disease: Lessons from 5 cases. *International Journal of Rheumatology*. 2012: in submission.

### 2. 学会発表

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  
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  
平成 23 年度分担研究報告書

IgG4 関連疾患における口唇小唾液腺生検の有用性に関する検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師  
研究協力者 山田和徳 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 特任助教

研究要旨： IgG4 関連疾患における口唇小唾液腺生検の有用性について検討した。IgG4 関連疾患 26 例中 16 例 (61.5%) において、IgG4-related sialadenitis of minor salivary gland; IgG4-related SMG) を認めた。唾液腺炎および涙腺炎を認めない 7 例中 4 例 (57.1%) でも IgG4-related SMG を認めた。口唇小唾液腺生検は、罹患病変の生検が困難な症例で、有用な検査となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の診断には、病理診断が重要であるが、自己免疫性膵炎や後腹膜線維症など生検が容易ではない症例が存在する。そこで、我々は IgG4 関連疾患における、口唇小唾液腺生検の有用性について検討することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患 26 例 (男性 16 例、女性 10 例) とシェーグレン症候群 10 例 (男性 1 例、女性 9 例) を対象とし、全例で口唇小唾液腺生検を行い、IgG4 関連小唾液腺炎の有無について評価した。また、後ろ向きに臨床的特徴、免疫生化学的検査、罹患臓器についても評価した。

IgG4 関連小唾液腺炎 (IgG4-related sialadenitis of minor salivary gland; IgG4-related SMG) および IgG4 関連疾患の基準を満たさない小唾液腺炎 (Non IgG4-related SMG) の診断基準は以下のように規定した。

IgG4-related SMG; IgG4 陽性細胞 > 10 個/強視野または IgG4/IgG 陽性形質細胞比 > 40% Non IgG4-related SMG: 上記診断基

準を満たさないが、フォーカスコア > 1 を満たすもの

C. 研究結果

IgG4 関連疾患において、IgG4-related SMG は 61.5% (16/26) で認められた。また、Non IgG4-related SMG も 19.2% (5/26) で認められた。一方、シェーグレン症候群においては、全例では IgG4-related SMG は 1 例も認められなかった (全例で Non IgG4-related SMG であった)。

次に、IgG4 関連疾患 26 例を唾液腺炎および/または涙腺炎を認める症例 (A 群: 19 例) と認めない症例 (B 群: 7 例) の 2 群に分け、IgG4-related SMG の発症率について比較した。A 群では、63.2% で、B 群では 57.1% で IgG4-related SMG を認めた。

血清 IgG4 値と IgG4-related SMG および Non IgG4-related SMG の有無には、有意な関連は認めなかった。また、B 群 7 例の罹患臓器を検討したが、IgG4-related SMG の有無と罹患臓器に関連は認めなかった。

D. 考察

我々は、IgG4 関連疾患において、罹患臓

器の生検が困難な場合の代替として、口唇小唾液腺生検の有用性について検討した。

IgG4-related SMG は 61.5%で認められた。さらに唾液腺炎および/または涙腺炎を認めない症例でも、57.1%で認められた。Kamisawa ら (Gastrointest Endosc, 2008) および Moon ら (Gastrointest Endosc, 2010) は、自己免疫性膵炎症例における、Major duodenal papillary biopsy の有用性について報告している。それぞれ 80% (8/10), 53% (10/19) で IgG4 陽性細胞浸潤を認めた。これらの報告を考慮すると、口唇小唾液腺生検も IgG4 関連疾患の診断に有用な検査となる可能性が示唆された。さらに大規模な症例数およびコントロール群の設定を行い、本検査の有用性について検討する必要があると考えられた。

## E. 結論

我々は、IgG4 関連疾患における、口唇小唾液腺生検の有用性について検討した。IgG4-related SMG は 61.5%で陽性であり、また唾液腺炎、涙腺炎を有しない症例でも 57.1%で陽性であった。これらより、口唇小唾液腺生検は、罹患臓器の生検が困難な症例において、有用な検査となる可能性が示唆された。

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

Yamada K, Kawano M, Mizushima I, Hara S, Kakuchi Y, Fujii H, Waseda Y, Takahira M, Yamagishi M, and Matsumura M.

International Symposium on IgG4-Related Disease. (Boston, USA, October 4-7, 2011)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
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  
平成 23 年度分担研究報告書

IgG4 関連腎臓病の診断アルゴリズムと診断基準の作成

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：IgG4 関連腎臓病の疾患概念を一般臨床医の間に広め、日常診療での発見の機会を増やすため、41 例の過去の症例の解析を基に IgG4 関連腎臓病の診断アルゴリズムと診断基準を作成した。その結果、診断アルゴリズムを用いることにより、41 例中 38 例 (93%)、診断基準を用いることにより、41 例中 39 例が IgG4 関連腎臓病と診断された。

共同研究者

佐伯敬子

所属

長岡赤十字病院内科

共同研究者

IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ  
のメンバー

委員会の承認のもと、すべての患者よりインフォームド・コンセントを得て厳重な匿名化の基に解析した。

C. 研究結果

平均年齢は 64 歳で、73%が男性であった。33 例は、発見時に既に IgG4 関連疾患と診断されており、そのうち 20 例は全身精査中に偶然発見、13 例は新たな腎機能低下で発見されていた。一方、IgG4 関連疾患と診断されていなかった症例の発見動機は、腎機能低下、異常な画像所見、検尿異常であった。全例が血清 IgG4 高値であり、血清 IgG 高値、低補体血症、血清 IgE 高値はそれぞれ 90.2%、53.7%、78.8%であった。画像診断では、11 例に異常所見を認めなかったが、そのうち造影 CT は 2 例にのみ施行されていた。残りの 30 例中 19 例は多発性の造影不領域で、3 例がびまん性腎腫大、6 例は腎盂壁肥厚病変であった。残りの 1 例では、造影未施行で片腎のみ腫大していた。腎実質病変が疑われた 37 例中 28 例で腎生検が施行されており、26 例では線維化を伴う著しい IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めたが残りの 2 例では、IgG4 陽性形質細胞浸潤のみで線維化に乏しかった。腎臓以外の他臓器病変の数は平均 3.4 臓器で、腎臓のみに限局した症例は 2 症例のみで

A. 研究目的

臨床の現場において IgG4 関連腎臓病の発見を容易にするため、IgG4 関連腎臓病の診断アルゴリズムと診断基準を作成する。

B. 研究方法

金沢大学、長岡赤十字病院、新潟大学、福岡大学、札幌医科大学で 2004 年から 2011 年までの間に IgG4 の臨床経験の豊富な医師により IgG4 関連腎臓病と診断された 41 例を対象とした。病変は腎実質病変のみならず腎盂病変も対象とした。これらの症例において、発見の動機、検尿所見、血清 Cr, IgG, IgE, IgG4, 補体濃度、画像所見 (CT)、組織所見、他臓器合併の有無を診療記録より確認し解析することにより、診断基準の項目を作成した。

(倫理面への配慮)

日本腎臓学会および参加各施設の倫理



あった。以上の結果をもとに IgG4 関連腎臓病の診断基準を作成した。

表 1 IgG4 関連腎臓病診断基準 (日本腎臓学会)

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見 (びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘤 (hypovascular)、腎盂壁肥厚病変) を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。
  - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上、あるいは 10/高倍率視野をこえる。
  - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。ただし IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上、あるいは 10/HPF をこえる。

Definite :

- 1) + 3) + 4) a, b
- 2) + 3) + 4) a, b
- 2) + 3) + 5)
- 1) + 3) + 4) a + 5)

Probable :

- 1) + 4) a, b
- 2) + 4) a, b
- 2) + 5)
- 3) + 4) a, b

Possible :

- 1) + 3)
- 2) + 3)
- 1) + 4) a
- 2) + 4) a

その結果、診断アルゴリズムを用いることにより、41 例中 38 例 (93%) が確定診断群、2 例が疑い (準確診または疑診) となった。診断基準を用いることにより、41 例中 39 例が IgG4 関連腎臓病と確定診断された。残りの 2 例はそれぞれ準確診群と疑診群であった。

#### D. 考察

これまで、IgG4 関連腎臓病の診断基準はなかったが、我々の発表とはほぼ同時に、Mayo Clinic の Cornell のグループ<sup>1)</sup>より IgG4 関連尿細管間質性腎炎の診断基準が提唱された。彼らの基準の特徴は、腎生検所見を必須としたことと、腎臓の線維化を基準に組み入れなかった点である。近年、IgG4 関連腎臓病以外の様々な腎疾患でも IgG4 陽性形質細胞の集簇が認められることが報告されており<sup>2)</sup>、線維化が診断基準に必要なかどうかは今後の多数の症例を使った健勝が重要である。これらのアルゴリズムと診断基準の感度と特異度を検討するために、更に多くの症例の解析が必要と考えられた。

#### E. 結論

IgG4 関連腎臓病の診断アルゴリズムと診断基準を作成した。

#### F. 参考文献

1. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 22:343-352, 2011.
2. Houghton DC, Troxell ML. An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific

for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Pathol.*24:1480-7, 2011.

G. 健康危険情報  
なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 川野充弘, 佐伯敬子, 中島 衡, 西 慎一, 山口 裕, 久野 敏, 斉藤喬雄, 山中宣昭, 田口 尚, 榎野博史, 梅原久範 (2011) : IgG4 関連腎臓病診療指針. *日腎会誌.*, 53, 1062-1073.

2. Kawano M, 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(5):615-626.

2. 学会発表

1. 川野充弘、佐伯敬子、山口裕、西慎一、久野敏、斉藤喬雄. IgG4 関連腎臓病診断基準とアルゴリズム(案)の作成. 第54回日本腎臓学会学術集会 Jun 15-17, 2011 (横浜)

2. 川野充弘. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. (IgG4-RKD). 第21回日本シェーグレン症候群学会学術集会. IgG4RD 国際シンポジウム. Sep 7-8, 2011 (金沢)

3. 川野充弘. IgG4 関連腎臓病. 第41回日本腎臓学会西部学術大会. ワークショップ3 全身疾患と腎. Sep 30-Oct 1, 2011 (徳島)

4. Kawano M, 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. *International Symposium on IgG4-Related Disease.* Oct 4-7, 2011 (Boston).

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## IV. 協力研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
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  
平成 23 年度協力研究報告書

ミクリッツ病・IgG4 関連疾患の眼科的検討

研究協力者 北川和子 金沢医科大学眼科 教授

研究要旨 ミクリッツ病および眼部以外の臓器における IgG4 関連疾患について、眼所見、眼部病理所見、乾性角結膜炎の有無および程度について検討した。ミクリッツ病では両側の涙腺腫脹が確認され、血中 IgG 4 135mg/dl 以上、免疫染色で IgG4+/IgG+比が 40%以上認められた。涙腺の線維化はいずれも軽微で、乾性角結膜炎も軽症であった。22 年度に引き続き、ミクリッツ病および他臓器の IgG4 関連疾患について、サルコイドーシス診断時の結膜生検に準じて結膜組織を採取しその組織所見と検討した。結膜は粘膜関連リンパ組織 (MALT) であり、IgG4 陽性形質細胞の浸潤が予想されたが、1 例を除きその比率は低く、陽性率は 10~20%であったが、対照として施行したシェーグレン症候群では 1%前後の陽性率であることより、診断価値がある可能性が示唆された。またシェーグレン症候群に比較して IL-6、IgA の発現が低下しており、IgG4 関連疾患では IgG4 に限らず何らかの免疫学的 deviation が存在することが予想された。今後は症例を増やしさらに検討する必要がある。また IgG4 関連疾患ではミクリッツ病に限らず中等度のドライアイが観察されることが多かった。特に男性でドライアイを見ることは一般にまれであり、シェーグレン症候群とともに IgG4 関連疾患を念頭において検査する必要があるものと考えられた。

共同研究者

黒瀬 望<sup>1</sup>、正木 康史<sup>2</sup>

所属

1 : 金沢医科大学臨床病理学

2 : 金沢医科大学血液免疫内科

結膜組織における IgG4 陽性形質細胞浸潤の有無を検討するとともに、鑑別疾患となるサルコイドーシスを病理組織学的に除外する。眼科的検査としては、視力、眼圧、前眼部所見、シルマーテスト、フルオレセイン、リサミングリーンによる乾性角結膜炎の程度の判定、中間透光帯、眼底の異常の有無を検査した。結膜生検は原田らの報告に準じた方法で行った。

(倫理面への配慮)

生検はリンパ腫等悪性腫瘍の除外に必須であり、さらにサルコイドーシスなど全身性炎症性疾患の検査法として確立しているものであり、施行前に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た上で施行した。

A. 研究目的

結膜は粘膜関連リンパ組織 (MALT) であり、全身の免疫異常が結膜組織内に反映される可能性が高い。今回、ミクリッツ病、ミクリッツ病以外の IgG4 関連疾患における結膜生検による IgG4 陽性細胞の程度の評価、ドライアイの有無について検討する。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患が疑われた症例について、

術後炎症もなく、施行によるトラブルはない。

### C. 研究結果

ミクリッツ病、ミクリッツ病以外の IgG4 関連疾患患者では乾性角結膜炎が観察されたが、その程度はシェーグレン症候群とは軽微であり、また男性患者でも見られることが特徴であった。他にぶどう膜炎、網膜血管炎などの眼炎症所見は観察されなかった。顎下腺炎、自己免疫性膵炎など他臓器の IgG4 関連疾患を含め、結膜組織における IgG4 陽性細胞の浸潤程度を検索したが、ミクリッツ病でステロイド未使用の 1 例で 42%の他はステロイドがすでに使用されておりその出現頻度は低率であった。1 例で結膜組織内に非乾酪性類上皮肉芽腫が観察されたが、同時に涙腺からは 40%以上の IgG4 陽性細胞も観察された。

シェーグレン症候群患者結膜では IgG4/IgG 陽性形質細胞がほぼ 1%前後であったのに対し、ミクリッツ病以外の IgG4 関連疾患患者(膵炎、顎下腺炎、後腹膜線維症)の結膜ではその比率は 10~20%であった。IgG4 関連疾患の診断基準を満たさなかったが、シェーグレン症候群よりはるかに効率に観察されたことより、この結膜所見は診断的価値があるものと思われた。IL-6、IgA による免疫染色でも IgG4 関連疾患とシェーグレン症候群との染色性に差異が見られ、IgG4 関連疾患での染色性は一般に低かった。

### D. 考察

ミクリッツ病では涙腺障害の少ないことが乾性角結膜炎が軽微である理由と考えられたが、線維化が強いとする報告もあり、今後の経過観察や長期罹患例での組織像の検討が必要である。IgG4 関連疾患は男性患者でも多くみられることより、男性のドライアイの鑑別疾患としてシェーグレン症候群と

とも IgG4 関連疾患を念頭に置くことが必要である。

ミクリッツ病以外の IgG4 関連疾患の診断に関しては結膜生検は限界があるものと思われたが、低率(10~20%)でも陽性細胞が観察されることより、今後症例を蓄積しさらに検討することで、診断的価値のある方法になる可能性も残されている。結膜組織は、生検部位としてはもっとも非侵襲的な部位であり、もしそれが有用であれば臨床的意義も大きいと考える。

なお 1 例で非乾酪性類上皮肉芽腫が観察されたが、これは結膜生検を施行しなければ見いだせなかった所見であり、ミクリッツ病とサルコイドーシスの合併の有無を含め、今回の病理所見は今後の検討課題と考えられた。

結膜浸潤細胞においてもシェーグレン症候群と IgG4 関連疾患とは異なった所見を呈しており、結膜浸潤細胞においてもこの両疾患が異なる疾患単位であることが示された。IgG4 陽性細胞が全身に ubiquitous に出現しているとの報告もあり、浸潤細胞による IgG4 関連疾患診断およびその眼表面における病態の解析について今後研究をすすめる予定である。

### E. 結論

IgG4 関連疾患における結膜生検の診断価値は今後の課題であるが、サルコイドーシスとの鑑別を含め、非侵襲的で有用な方法と判断された。男性ドライアイ患者では IgG4 関連疾患を鑑別する必要がある。

### F. 参考文献

Nichols, C. W.; Eagle, R. C., Jr.; Yanoff, M.; Menocal, N. G., Conjunctival biopsy as an aid in the evaluation of the patient with suspected sarcoidosis.

*Ophthalmology* 1980, 87, (4), 287-91.

原田幸子; 佐々木洋; 甲田倫子; 藤沢来人;  
阿久津行永, サルコイドーシスブドウ膜炎  
の結膜生検. *眼科臨床医報* 2001, 95, (3),  
327-328.

Takahira, M.; Kawano, M.; Zen, Y.; Minato,  
H.; Yamada, K.; Sugiyama, K.,  
IgG4-Related Chronic Sclerosing  
Dacryoadenitis. *Arch Ophthalmol* 2007, 125,  
(11), 1575-8.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

北川和子、黒瀬望、正木康史、梅原久範、  
菅井進、佐々木洋

IgG4 関連疾患における結膜内 IgG4 陽性形質  
細胞浸潤

第 115 回日本眼科学会総会

2011 年 5 月 12 日東京

#### I. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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  
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  
平成 23 年度協力研究報告書

内分泌領域における IgG4 関連疾患

研究協力者 折口智樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授

研究要旨:今回我々は甲状腺眼症に IgG4 関連眼窩内偽腫瘍を合併した症例を経験したので、報告する。

甲状腺関連眼症においても外眼筋の肥大の他、眼窩内組織の増大が認められることはよく知られている。一方、IgG4 関連疾患は血清 IgG4 高値とともに、全身のさまざまな臓器に IgG4 陽性形質細胞が浸潤する疾患であるが、眼窩内組織にも腫瘍性病変（眼窩内偽腫瘍）を形成することがある。IgG4 関連疾患の診断には、病理学的な診断が重要であるが、侵襲的な生検が難しいため、その鑑別が困難なことがある。

甲状腺関連眼症の症例において、眼窩内腫瘍がみられた場合に、IgG4 関連疾患（IgG4 関連偽腫瘍）も鑑別疾患として考慮する必要があることが示唆された。

共同研究者

安藤隆雄、宇佐俊郎、中村英樹、  
川上 純、江口勝美

所属

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
第一内科

A. 研究目的

内分泌・代謝領域の IgG4 関連疾患について検討する。今回は、特に甲状腺疾患に関連して、甲状腺関連眼症に IgG4 関連疾患を合併した症例について報告する。

B. 研究方法

甲状腺関連眼症と IgG4 関連眼窩内偽腫瘍の合併を経験し、その特徴について比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究ならびに長崎大学病院臨床研究の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

眼球突出と視力低下を主訴に当科に入院した。甲状腺機能は正常であるが、TSA b が 200%と高値を示し、眼窩 MRI で両側外眼筋の腫大と軟部腫瘍を指摘された。甲状腺関連眼症が示唆されたが、血清 IgG4 値が 1830ng/dl と著明高値を示した。全身 CT で両側耳下腺・顎下腺腫脹、肺に腫瘍性陰影、両腎に多発性低吸収域を認め、IgG4 関連疾患の合併も示唆された。

D. 考察

甲状腺関連眼症においても外眼筋の肥大の他、眼窩内軟部組織の増大が認められることはよく知られている。一方、IgG4 関連疾患は血清 IgG4 高値とともに、全身のさまざまな臓器に IgG4 陽性形質細胞が浸潤する疾患であるが、眼窩内組織にも腫瘍性病変（眼窩内偽腫瘍）を形成することがある。IgG4 関連疾患の診断には、病理学的な診断が重要であるが、侵襲的な生検が難しいため、その鑑別が困難なことがある。今後、甲状腺関連

眼症を含めて眼窩内腫瘍形成性病変の鑑別についてさらに検討が必要であることが示唆された。

#### E. 結論

甲状腺関連眼症の症例において、眼窩内腫瘍がみられた場合に、IgG4 関連疾患 (IgG4 関連偽腫瘍) も鑑別疾患として考慮する必要があることが示唆された。

#### F. 参考文献

該当なし

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ito M, Naruke Y, Mihara Y, So K, Miyashita T, Origuchi T, Nakashima M, Livolsi V: Thyroid papillary carcinoma with solid sclerosing change in IgG4-related sclerosing disease. *Pathol Int* 61(10):589-592, 2011
2. Nakamura H, Hisatomi K, Koga T, Mizokami A, Yamasaki S, Tamai M, Origuchi T, Irie J, Kawakami A: Successful treatment of a patient with IgG4-related disease with a paravertebral mass lesion. *Mod Rheumatol* 21(5):524-527, 2011.
3. Umeda M, Fujikawa K, Origuchi T, Tsukada T, Kondo A, Tomari S, Inoue Y, Souda H, Nakamura H, Matsui S, Kawakami A: A case of IgG4-related pulmonary disease with rapid improvement. *Modern Rheumatol* in press.
4. Haraguchi A, Ando T, Ueki I, Horie I, Imaizumi M, Usa T, Yamasaki S, Origuchi T, Kawakami A: A case of compressive

optic neuropathy caused by IgG4-related orbital pseudotumor suspected to be complicated with thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Medica Nagasakiensia* in press

##### 2. 学会発表

1. 古賀智裕, 寶來吉朗, 荒牧俊幸, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 中島宗敏, 末松栄一, 江口勝美, 川上純. アレルギー性肉芽腫性血管炎における高 IgG4 血症の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011. 7. 18.
2. 正木康史, 黒瀬望, 佐伯敬子, 松井祥子, 川野充弘, 坪井洋人, 折口智樹, 住田孝之, 梅原久範. IgG4 関連疾患診断のための組織 IgG4 陽性細胞比率の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011. 7. 19.
3. 高木幸則, 中村英樹, 折口智樹, 宮下賜一郎, 川上 純, 中村 卓. : IgG4 関連ミクリッツ病における超音波画像診断の有用性. 第 20 回日本シェーグレン症候群学会, 金沢, 2011. 9. 10.

#### I. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
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  
平成 23 年度協力研究報告書

IgG4 関連疾患患者血清と反応する抗原分子の探索

研究協力者 伊藤邦彦 静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は高 IgG4 血症をひとつの特徴とする疾患である。IgG4 レベルの上昇が疾患の原因か結果かについては議論の分かれるところである。IgG4 関連疾患患者血清と特異的に反応する自己あるいは外来抗原分子が同定できれば、疾患発症メカニズム解明の一助となるものと期待される。我々は、ツールとしてファージディスプレイペプチドライブラリーを用い、IgG4 関連疾患の典型例と診断された患者血清と反応するペプチドの探索について検討した。

共同研究者

川村之則、出口和輝、成島悠太、  
佐野弘和

所属

静岡県立大学薬学部

A. 研究目的

IgG4 関連疾患患者血清と特異的に反応する自己あるいは外来抗原分子を同定することにより、疾患発症メカニズム解明の一助とすることを目的とする。

B. 研究方法

(対象試料) IgG4 関連疾患の典型例と診断された 3 名 (#3, #4, #5) から得られた血清を用いた。IgG 画分はプロテイン A-アガロースを用いて精製した。

(方法) 健常人血清と反応するファージの除去: ファージライブラリーに健常人プール血清を反応させる。次に Ab-Capcher (プロテイン A 誘導体結合アガロースゲル: プロテノバ株式会社) を反応溶液に加える。この時、健常人血清反応性のファージは健常人血清とともに Ab-Capcher により除去されるので、プレクリ

アされたファージは遠心上清として回収され、これをパニングに用いた。プレクリアは各ラウンドで行った。

患者血清に対する Ph. D. -12 ファージライブラリーのパニング: 前項で回収したプレクリアファージライブラリーを、#3, #4, #5 患者血清にそれぞれ反応させ、非結合ファージを洗浄し、患者血清結合ファージを酸により溶出させ中和後大腸菌に感染させ増幅した。この操作を 4 回繰り返した。

ファージ ELISA による陽性クローンのスクリーニング: 4 ラウンド後の溶出ファージタイターチェック用プレートから 30 クローンを選択し、対応する患者血清および健常人プール血清との反応性をファージ ELISA にて比較した。

ランダムペプチド部分のシーケンス解析: 陽性クローンより QIAprep Spin M13 Kit (キアゲン) を用いて ssDNA を抽出し、BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit を用い ABI PRISM 310 Genetic Analyzer にてシーケンスを解析した。

陽性クローン間の相同性解析: Web 版 Clustalw (DDBJ) を用いた。

既知タンパク質との相同性解析: Web 版

Protein BLAST (NCBI) を用いた。

(倫理面への配慮)

患者血清は金沢医科大学において文書による同意に基づき採取され、直ちに連結可能匿名化が行われた。本研究では、分与された本試料の一部を使用した。

### C. 研究結果

#### パニングによるファージの濃縮

健常人プール血清でプレクリアした PhD-12 を患者血清に対して 4 ラウンドのパニングを行い、ラウンドごとに溶出ファージのタイターをチェックした。その結果、#3 は、3 ラウンドで頭打ち傾向 (1400-1800 倍増幅)、#4 は 4 ラウンドまで上昇 (1300 倍増幅)、#5 は 3 ラウンドが最高 (1000 倍増幅) で 4 ラウンドで低下 (200 倍増幅) した。用いた血清ごとに特徴的なパターンを示した。

#### 患者血清特異的ファージのスクリーニング

陽性クローンの選択条件を患者血清に対する反応性 (Positive) / 健常人血清に対する反応性 (Negative) 比が 3.0 以上 でかつ健常人血清に対する反応性 (A450) が 0.2 以下であるとした。その結果、#3 患者血清から 6 個、#4 患者血清から 17 個の陽性クローンが得られたが、#5 患者血清からは得ることができなかった。

#### 陽性クローンのペプチド配列解析

#3 および #4 と特異的に反応するファージのランダムペプチド部分をコードするシーケンス解析を行った結果、#3 では、GHKGD LNKPISP (2), QVPSLKHKLHIA (1), KHTQSVPLPDLH (1), HKWDIEKEVGFQ (1), HKQDYEFMGVV (1)、一方、#4 では、DVYKKYPSWKWK (4), DASPFCSSTRLC (3), HTKPFDNSDFSY (3), SPSCSSSTLCQR (2), ISITQNTKSPHR (2), DSPRTTPFGLQR (1),

ESQRTITGPASS (1), ESLRTGSTLQME (1) (カッコ内は出現頻度) という配列が同定された。それぞれのペプチド配列間の相同性解析を行った結果、以下のようなコンセンサス配列を持つことが明らかとなった。

#3: HK-D-EK--G

#4: SP-CSS--LC, ES-RT

#### ペプチド配列と相同な既知タンパク質の探索

Protein BLAST (NCBI) を用いて解析した結果、#4 から得られた DVYKKYPSWKWK について、*Plasmodium knowlesi* (二日熱マラリア) strain H 由来 tryptophan-rich antigen の 501-515 (DLYEKYPSWSE NEWK), 591-597 (KKYLSWK) と高い相同性 (60% および 86%) を示すことが明らかとなった。その他のペプチド配列については現在解析中である。

### D. 考察

今回、ファージライブラリーを健常人プール血清と反応させ、免疫沈降によりプレクリアするという方法を用いた。その結果、患者血清 #3, #4 と強く反応し、健常人血清とは反応性を示さないペプチドファージを複数個単離することができた。ペプチド配列を解析した結果、#3, #4 で得られたペプチドについて共通配列が見出された。#4 と反応するペプチドの一つが、外来抗原である tryptophan-rich antigen の部分配列と高い相同性を示すことを見いだした。tryptophan-rich antigen はマラリア原虫由来であり、これが、IgG4 関連疾患の主な原因とは考えにくい。これまで、回復期の患者血清で PvTRAg39.8 や PvTRAg 40 (三日熱マラリア原虫 tryptophan-rich antigen) 特異的 IgG4 値が IgG1 値より高値を示したこと、および *P. vivax* 感染した患者の 80% で PvTRAg39.8 や PvTRAg 40 に対するリンパ増

殖が見られたという報告がある<sup>1, 2)</sup>。今後、他のペプチド配列についても解析を行うことにより、IgG4 関連疾患の病因に係る抗原分子を同定したいと考えている。

#### E. 結論

IgG4 関連疾患の典型例と診断された患者 3 名中 2 名の血清と特異的に反応する 13 種類のドデカペプチドを単離した。うち一つのペプチドは、二日熱マラリア原虫由来 tryptophan-rich antigen の部分配列と高い相同性を示すことを明らかにした。

#### F. 参考文献

- 1) Garg S, Chauhan SS, Singh N, Sharma YD. *Microbes Infect.*, **10**, 1097-1105 (2008)
- 2) Siddiqui AA, Bora H, Singh N, Dash AP, Sharma YD. *Infect. Immun.*, **76**, 2576-86 (2008)

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表 (国内)

- 1) 出口和輝, 川村之則, 成島悠太, 佐野弘和, 井上和幸, 林秀樹, 辻大樹, 正木康史, 梅原久範, 伊藤邦彦: IgG4 関連疾患患者血清と反応する抗原分子の探索-フェージディスプレイランダムペプチドライブラリーを用いた検討-第 75 回日本生化学会中部支部例会 (静岡県立大学) 平成 23 年 5 月 28 日
- 2) 出口和輝, 川村之則, 成島悠太, 佐野弘和, 井上和幸, 林秀樹, 辻大樹, 正木康史, 梅原久範, 伊藤邦彦: IgG4 関連疾患患者血清と反応する抗原分子の探索 (2) -血清精製方法の検討- 第 57 回日本薬学会東海支部例会 (金城学院大学) 平成 23 年 7 月 9 日

#### I. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
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  
平成 23 年度協力研究報告書

ミクリッツ病の診断における IgG4 カットオフ値と悪性腫瘍合併の検討

研究協力者 高橋 裕樹 札幌医科大学 准教授  
研究協力者 山本 元久 札幌医科大学 助教

研究要旨：ミクリッツ病は、原因不明の涙腺、唾液腺腫脹を呈する疾患で、近年 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎とも解釈されている。まだ新しい疾患概念であるため、診断および予後において不明なところが多い。このため現在、使用されている血清 IgG4 値 135 mg/dL の妥当性をみるために、他のリウマチ性疾患の血清 IgG4 値を測定した。またミクリッツ病の悪性腫瘍の合併率を検討した。結果、リウマチ性疾患において、血清 IgG4 値高値を呈する症例は少なく、現在のカットオフ値が適切であることが示された。またミクリッツ病においては悪性腫瘍の合併率がやや高いことが判明した。

共同研究者

苗代 康可、鈴木 知佐子

所属

札幌医科大学医学部内科学第一講座

リン脂質抗体症候群 5 名、関節リウマチ 29 名、全身性強皮症 18 名、筋炎 6 名、混合性結合組織病 5 名、シェーグレン症候群 84 名、ベーチェット病 9 名、顕微鏡的多発血管炎 5 名、チャージ・ストラウス症候群 5 名、気管支喘息 7 名、特発性肺線維症 6 名、慢性肝炎 21 名、肝硬変 22 名、多中心性キャスルマン病 16 名、他、好酸球性疾患、担癌患者、健常人) を対照にし、各疾患の血清 IgG4 値を測定し、ミクリッツ病の診断に最適なカットオフ値を求めた。また後ろ向きにミクリッツ病に合併した悪性腫瘍の頻度を求め、がん登録における頻度と比較した。

(倫理面への配慮)

札幌医科大学附属病院 IRB にて承認済み。

A. 研究目的

ミクリッツ病は原因不明に、両側性に涙腺・唾液腺腫脹を呈する疾患である。血清学的、病理組織学的所見から、現在は IgG4 関連涙腺・唾液腺炎ともいわれている。この疾患概念は比較的新しいため、診断および合併症について不明な点が多い。そこで、今回、他のリウマチ性疾患を対照においた場合の血清 IgG4 値の適切なカットオフ値を解析した。また後ろ向きにミクリッツ病と悪性腫瘍との関連を合併頻度から検討した。

B. 研究方法

当科を受診した 410 名 (内、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 102 名 (ミクリッツ病 66 名、キュットナー腫瘍 17 名、IgG4 関連涙腺炎 11 名))、全身性エリテマトーデス 18 名、抗

C. 研究結果

血清 IgG4 濃度は、IgG4 関連疾患であるミクリッツ病で高値を呈するのは当然であるが、IgG4 関連疾患以外では、チャージ・ストラウス症候群と多中心性キャスルマン病で高 IgG4 血症を示す症例が多かった。他の疾患でも高値を呈する症例が散見され