た。従来から使用されている 135 mg/dL をカットオフ値に設定した場合、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎では 95%が高 IgG4 血症を呈した。対照をリウマチ性疾患とした場合の、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断のための最適なカットオフ値を ROC 曲線から解析した結果、144 mg/dL となった。よって現在使用されている 135 mg/dL に近似しており、リウマチ性疾患を対照においた場合でもこのカットオフ値使用の妥当性が確かめられた。また当科のミクリッツ病症例に悪性腫瘍を合併した頻度は約 3 年の平均観察期間で 9.2%であった。標準化罹患比は 382.9 であった。

D．考察

従来より、ミクリッツ病の診断には 135 mg/dL のカットオフ値が使用されていた。しかしこれは自己免疫性膵炎の診断に最適なカットオフ値を暫定的に適応した経緯があり、リウマチ性疾患におけるミクリッツ病の診断のための解析はなされていなかった。今回の検討からミクリッツ病での使用のエビデンスが確立された。また IgG4 関連疾患には悪性腫瘍の合併が多いといわれてきたが、今回の検討から後ろ向きではあるが、その事実がミクリッツ病において示された。今後、IgG4 関連疾患の診療において、悪性腫瘍のスクリーニングが重要視されるだろう。

E．結論

リウマチ性疾患を対照においた場合でも、ミクリッツ病の診断に現在使用されているカットオフ値（135 mg/dL）の妥当性が示された。またミクリッツ病にはリンパ腫や固形癌の合併が一般集団より多い傾向が認められた。

F．参考文献

Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mikulicz's disease and the extraglandular lesions. Curr Immunol Rev. 2011; 7: 162-171.

G．健康危険情報

特記すべきことなし

H．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

山本元久, 苗代康可, 田邉谷徹也, 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　神戸 2011.7

山本元久, 西本憲弘, 田邉谷徹也, 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　東京 2011. 9

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

特記すべきことなし

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 関連疾患の呼吸器病変について

研究協力者　松井祥子　富山大学保健管理センター　准教授

研究要旨：IgG4 関連疾患の呼吸器病変について、多施設共同後方視調査を行い、呼吸器病変の特徴を探る。

共同研究者
利波久雄、久保惠嗣、山本　洋、早稲田優子
源誠二郎、井上大
所属
金沢医科大学放射線科
信州大学内科学第一講座
金沢大学附属病院呼吸器内科
大阪府立呼吸器アレルギー医療センター
　アレルギー内科
富山県立中央病院放射線科

A．研究目的

多施設共同研究により IgG4 関連疾患の呼吸器病変の概要を描出し、呼吸器病変の診断基準の明確化を目的とする。

B．研究方法

梅原班および北陸地区主要施設の呼吸器科に調査票を送付し、回答を得た呼吸器病変 60 例を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

富山大学の倫理審査委員会にて承認された後方視観察研究である。

C．研究結果

計 60 例の平均年齢 62 歳、男女比は男性 44 例、女性 16 例であり、男性が多かった。呼吸器病変に併発した他臓器病変は、Mikulicz 病(50%)、自己免疫性膵炎(37%)、後腹膜線維症(10%)であり、50 例(83%)は、呼吸器病変を含む多臓器に病変が生じていた。検査所見は IgG・IgG4 共に高値であり、画像所見では、広義間質に多彩な病変を認めた。

D．考察

呼吸器病変は縦隔内や胸膜なども含まれることから、さらなる症例の蓄積による病変の解析が望まれる。また、17%に認めた呼吸器単独病変の特徴を探り、他のリンパ系疾患（多中心性キャッスルマン病、悪性リンパ腫など）から鑑別することが重要と考えられた。

E．結論

現在も多施設共同研究は進行中である。今後は呼吸器単独病変を蓄積し、IgG4 関連疾患としての特徴を、臨床・画像・病理の面から解析する必要がある。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1．論文発表

1) Matsui S, Taki H, Shinoda K, Suzuki K, Hayashi R, Tobe K, Tokimitsu Y, Ishida M, Fushiki H, Seto H, Fukuoka J, Ishizawa S: Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol 2011(in press).*

2) 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 Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry

of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol 2011(in press)

3) 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 2011(in press)

4) 松井祥子：IgG4関連疾患の呼吸器病変. 臨床検査, 55:783-8:2011

5) 松井祥子：IgG4関連呼吸器疾患. 医学のあゆみ, 236:199-203:2011.

6) 松井祥子：IgG4関連呼吸器疾患. 呼吸, 30:1054-1059:2011.

２．学会発表

1) Matsui S, Ichikawa T, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K, Fukuoka J, Ishizawa S, Japan IgG4 Research Group. : Respiratory involvement of IgG4-related disease. ATS 2011 International Conference, 2011, 5, 14-19, Colorado.

2) Matsui S, Waseda Y, Yamamoto H, Kubo K, MinamotoS, Inoue D, Tonami H. : Clinical features of IgG4-related respiratory disease. The 20th Conference of Japasene Association for Sjogren's syndrome, 2011, 9, 10, Kanazawa.

3) Matsui S, Taki H, Shinoda K, Suzuki K, Hayashi R, Tobe K, Tokimitsu Y, Ishida M, Fushiki H, Seto H, Fukuoka J, Ishizawa S: Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. International Symposium on IgG4-related disease, 2011,10, 4-7, Boston.

4) Murakami J, Matsui S, Ishizawa S, Arita K, Miyazono T, Wada A, Ogawa R, Hounoki H, Shinoda K, Taki H, Sugiyama T. : Recurrence of IgG4-related disease treated by rituximab. International Symposium on IgG4-related disease, 2011,10, 4-7, Boston.

5) 早稲田優子、松井祥子、源誠二郎、犬塚賀奈子、高戸葉月、市川由加里、安井正英、藤村政樹：IgG4関連疾患の呼吸器病変における検討 第 51 回日本呼吸器学会 2011, 4,22-24, 東京

6) 松井祥子、川野充弘、篠田晃一郎、朴木博幸、多喜博文、覚知泰志、水島伊知郎、山田和徳、早稲田優子、正木康史、梅原久範：IgG4 関連疾患の呼吸器病変における検討 第 55 回日本リウマチ学会総会 2011, 7, 17-20, 神戸.

7) 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 2011, 7, 17-20, 神戸.

H. 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 関連間質性腎炎の光学顕微鏡的特徴：非 IgG4 関連間質性腎炎との比較検討

研究協力者　佐伯敬子　長岡赤十字病院　内科部長

研究要旨： IgG4 関連間質性腎炎(IgG4 群)と他の間質性腎炎(非 IgG4 群)の光学顕微鏡所見（通常染色による）を比較検討した。両者の鑑別に最も有用な所見は花筵状線維化(storiform fibrosis)で、IgG4 群にのみ高率に認められた。被膜を越える細胞浸潤も IgG4 群にのみ認められ、一方、好中球浸潤、壊死性動脈炎、肉芽腫、高度の尿細管炎は非 IgG4 群にのみ認められた。本研究は IgG4 関連間質性腎炎の診断に有用な光学顕微鏡的特徴を明らかにした。

共同研究者
川野充弘[1]、吉田一浩[2]
所属
1 金沢大学附属病院　リウマチ・膠原病内科
2 新潟大学腎膠原病内科

A．研究目的

IgG4 関連間質性腎炎の診断に有用な光学顕微鏡特徴（通常染色による）を明らかにする。

B．研究方法

長岡赤十字病院、金沢大学附属病院、新潟大学附属病院で診断された間質性腎炎 34 例(IgG4 群 13 例、非 IgG4 群 21 例)を対象に、1)腎被膜を越える細胞浸潤、2)髄質細胞浸潤、3) 領域性分布、4) リンパ濾胞、5) 肉芽腫、6) 壊死性動脈炎、7) 好酸球浸潤、8) 好中球浸潤、9)尿細管炎、10)傍尿細管毛細血管炎、11)storiform fibrosis、12)線維化の程度、について事前情報なしに 9 人の nephrologist が個々に診断し、結果について nominal group technique を用いて同意形成を行った。

（倫理面への配慮）

患者氏名、病理標本はすべて番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分配慮を行った。

C．研究結果

領域性分布の項目で 2 例に合意が形成されなかったがそれ以外の評価項目はすべて全例で同意が形成された。storiform fibrosis は IgG4 群 92.3%に認められたが非 IgG4 群では認められなかった。被膜を越える細胞浸潤も IgG4 群にのみ認められた。一方好中球浸潤、壊死性動脈炎、肉芽腫、高度の尿細管炎、高度の傍尿細管毛細血管炎は非 IgG4 群のみに認められた。線維化の程度は IgG4 群が非 IgG4 群に比し有意に高度であった。

D．考察

自己免疫性膵炎(type 1)や IgG4 関連硬化性胆管炎など IgG4 関連疾患の腎以外の病変で storiform fibrosis は特徴的所見とされ

ている1,2)。我々は以前の検討でIgG4関連間質性腎炎でもこの所見がみられることを報告したが3)、今回の検討でこの線維化は他の間質性腎炎との鑑別に最も有用であることを示した。storiform fibrosisはIgG4関連疾患の重要な所見であり、今後この線維化の機序の解明が必要である。

E．結論

IgG4関連間質性腎炎の診断に有用な光学顕微鏡的特徴を明らかにした。

F．参考文献

1. Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Pathologic findings of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. Current Immunology Reviews 2011; 7: 212-220.
2. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease. A cross-sectional study of 114 cases. Am J Surg Pathol 2010; 34: 1812-1819
3. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010; 78: 1016-1023.

G．健康危険情報

該当なし

H．研究発表

1．論文発表

1. Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, Hara S, Imai N, Ito Y, Ueno M, Nishi S, Nomura H, Narita I, Saeki T. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2012, Jan 6 [Epub ahead of print]
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: 615-626
3. 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 Jan 5 [Epub ahead of print]
4. 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、槇野博史、梅原久範. IgG4関連腎臓病診療指針. 日腎会誌 2011, 53: 1062-1073
5. 佐伯敬子. IgG4関連疾患. 日本腎臓学会誌. 2011; 53: 600-603
6. 佐伯敬子. IgG4関連疾患. 腎と透析. 東京、東京医学社 2011; 63-66
7. 佐伯敬子. IgG4関連疾患の腎病変. 炎症と免疫. 東京.先端医学社. 2011; 19: 346-350
8. 佐伯敬子. IgG4関連尿細管間質性腎炎. 別冊日本臨床領域別症候群シリーズ。腎臓症候群. 大阪. 日本臨床社. 2012; 179-181

2．学会発表

1. 吉田一浩、川野充弘、原怜史、水島伊知

郎、伊藤由美、今井直史、上野光博、西慎一、佐伯敬子、成田一衛. IgG4 関連間質性腎炎の光学顕微鏡的特徴. 第 54 回日本腎臓学会学術集会.横浜市. 2011.6.15-17

2. 佐伯　敬子、川野充弘、 吉田一浩、 水島伊知郎、原怜史、今井直史、伊藤由美、上野光博、西慎一、 野村秀樹、成田一衛. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis (IgG4-TIN): Distinction from non-IgG4-TIN.第 20 回日本シェーグレン症候群学会. 金沢市.2011. 9.9-10

3. Saeki T, Kawano M, Yoshita K, Mizushima I, Hara S, Imai N, Ito Y, Ueno M, Nishi S, Nomura H, Narita I. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: Distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis International Symposium on IgG4-related Disease, Boston, USA 2011.10.4-7

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 関連疾患の診断における細胞診の有用性

研究協力者　　小島　勝　　獨協医科大学形態病理　　教授

研究要旨： IgG4 関連疾患は胸膜病変のように多量の体腔液貯留をきたす症例もあるため胸水貯留を来たした症例の IgG4 関連疾患の胸水細胞標本を検討した．細胞診標本には多数の形質細胞に加え，小数の好酸球が見られ組織所見をよく反映して反映しており，補助的診断としては有効な可能性がある．

A．研究目的

IgG4 関連疾患では硬化性唾液腺炎で穿刺吸引細胞診の有用性が証明されている．他の病変での細胞診の有用性を検討するため IgG4 の胸膜病変を検討した．

B．研究方法

細胞診，生検材料のホルマリン固定パラフィン切片をもちいた免疫組織学的検討．

(倫理面への配慮)

生検検体の使用に当たってインホームドコンセントを得た．

C．研究結果

胸水中には多数の形質細胞に加え，小数の好酸球が出現しており，病理所見を反映していた．しかし，結核性胸膜炎のような慢性炎症でも IgG4 関連疾患の様な多数の形質細胞が胸水中に認められる症例も存在した．

D．考察

IgG4 関連疾患の胸水細胞所見は病理組織像をよく反映しており，補助的診断としては有効な可能性がある．

E．結論

IgG4 関連疾患の診断における細胞診の有用性については，甲状腺や乳腺などのなどの穿刺吸引細胞診が汎用される臓器での検討も必要である．

F．参考文献

なし(研究論文参照)

G．健康危険情報

なし

H．研究発表

1．論文発表

1. Kojima M, et al. Tuberculous pleural effusion containing numerous reactive plasma cells and their precursors. A case report. Diag Cytopathol. DOI 10.1002/dc.21774

2 .Kojima M, et al. Cytological findings of IgG4-related pleural effusion. A case report. Cytopathology DOI: 10.1111/j.1365-2303.2012.00961.x

2．学会発表

なし．

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

IgG4 関連リンパ増殖性疾患（IgG4＋MOLPS）の診断基準をみたす眼科領域リンパ増殖性疾患の眼窩内末梢神経腫大の頻度と病理組織学的検討

研究協力者　尾山　徳秀　　新潟大学大学院医歯学総合研究科視覚病態学分野　医員

研究要旨：現在の IgG4 関連リンパ増殖性疾患（IgG4＋MOLPS）の診断基準をみたす眼科領域リンパ増殖性疾患は、全眼窩腫瘍の約 20%程度と推測される。その中に画像上で、眼窩内末梢神経（上眼窩神経、下眼窩神経、筋円錐内末梢神経）が腫大している症例が散見される。神経および周囲組織の病理組織学的検討を行い、神経自体への組織学的変化が少ないことを確認した。

共同研究者
張　大行
所属
新潟大学大学院医歯学総合研究科
視覚病態学分野

A．研究目的

現在の IgG4 関連リンパ増殖性疾患（IgG4＋MOLPS）の診断基準をみたす眼科領域リンパ増殖性疾患症例において、画像上で眼窩内末梢神経（上眼窩神経、下眼窩神経、筋円錐内末梢神経）が腫大している症例の割合および神経や周囲組織の病理組織学的検討を行うこと。

B．研究方法

新潟大学医歯学総合病院眼科初診時に臨床的に眼部リンパ増殖性疾患と診断し、初診時で無治療時の血清ＩｇＧ４を測定し、病理組織学的検討も行った 78 症例を検討した。初診時検査で、血液生化学検査、血清 IgG サブクラス分画、抗 SS-A、SS-B 抗体、各種自己抗体、補体価などを測定し、免疫グロブリン（免疫電気泳動）、ＦＡＣＳ、病理組織学検討および southern blot もしくは PCR にて遺伝子再構成の有無、ＡＰＩ２－ＭＡＬＴ１：ｔ（１１；１８）の検出、総合的に病理組織診断をおこなった。連続切片で、ＩｇＧ４およびＩｇＧ免疫染色を施し、high power field にて 5 視野確認し、ＩｇＧ４／ＩｇＧ比を算出後に平均し、IgG4 陽性細胞数も 5 視野で確認し平均した。

（倫理面への配慮）

当院倫理委員会の承認を得ており（承認番号：384 および 385）、IgG4+MOLPS（IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群）のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的治療研究に参加する場合または、IgG4+MOLPS、Castleman 病その他の多クローン性高γグロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究に参加する場合は、個別にインフォームドコンセントを行い、同意を得ている。

さらに、発表に関しては、患者氏名を表示せず、本人と確認できるデータは開示しない。顔写真使用時は、不要部分を隠蔽する。

C．研究結果

78 症例のうち 37 症例（47%）が IgG4 関連リンパ増殖性疾患（IgG4＋MOLPS）の診断基準をみたした。そのうち悪性リンパ腫を合併した症例は 14 例（38%）であった。残りの 23 症例中で、画像所見上、眼窩内末梢神経（上眼窩神経、下眼窩神経、筋円錐内末梢神経）が腫大している症例は、3 例（13%）あった。病理組織学的検討を行い、眼窩内末梢神経の神経上膜には多数のリンパ球浸潤および IgG4 陽性形質細胞の存在が認められたが、神経周膜には異常を認めなかった。さらに、画像上で異常を認めていても、感覚鈍麻や痛覚の異常など神経症状を認めた症例はなかった。

D．考察

現在の IgG4＋MOLPS の診断基準をみたす眼科領域リンパ増殖性疾患症例 37 例において、画像上で眼窩内末梢神経（上眼窩神経、下眼窩神経、筋円錐内末梢神経）が腫大している症例の割合は、悪性リンパ腫合併症例を除いて 23 症例中 3 例（１3%）であったが、感覚鈍麻や痛覚の異常など神経症状を認めた症例はなかった。病理組織学的検討では、神経自体に炎症が及んでいないことからも症状を呈する可能性が低いことが示唆された。また、このような画像所見を呈する他疾患は現在ほとんど知られていない。画像上神経走行に沿って眼窩骨の拡大が認められ、長期間にわたる圧排の存在が推測された。このことは、比較的長期にわたり同疾患が subclinical に存在していた可能性があり、IgG4＋MOLPS の補助診断となる可能性がある。

E．結論

眼科領域における IgG4 関連リンパ増殖性疾患では、血清 IgG4 値だけではなく総合的な病理組織診断が必要であるが、画像所見上、眼窩内末梢神経（上眼窩神経、下眼窩神経、筋円錐内末梢神経）が腫大している症例は、IgG4＋MOLPS の補助診断となる可能性がある。今後の多数例での検討が必要である。

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

なし

２．学会発表

尾山徳秀。眼科の画像診断～眼窩部～　第 65 回日本臨床眼科学会、東京都、2011 年 10 月 7 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

眼窩リンパ増殖疾患における IgG4 関連の頻度

研究協力者　高比良雅之　金沢大学眼科　講師

研究要旨：金沢大学病院で、眼付属器切除標本から病理診断された眼窩リンパ増殖性疾患の 62 症例を検討した。MALT リンパ腫が 22 例と最も多く、IgG4 関連の反応性リンパ過形成・リンパ浸潤が 16 例、非 IgG4 関連 RLH は 10 例であった。リンパ腫のうち IgG4 関連が明らかとなった症例はなかった。眼窩リンパ増殖性疾患の約 4 分の1の症例は IgG4 関連であると推察される。

A．研究目的

眼窩リンパ増殖性疾患に占める IgG4 関連疾患の頻度を把握する。

B．研究方法

金沢大学病院にて IgG4 染色が実施された 2004 年 11 月から 2011年 3 月の期間に、眼付属器切除標本から病理診断された眼窩リンパ増殖性疾患の 62 症例を後ろ向きに調べた。（倫理面への配慮）発表の臨床データから個人が特定されることはない。

C．研究結果

組織型の内訳は、粘膜関連リンパ組織型辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT リンパ腫)が 22 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(DLBCL)が 11 例、その他のリンパ腫が 3 例、IgG4 関連の反応性リンパ過形成・リンパ浸潤(RLH)が 16 例、非 IgG4 関連 RLH は 10 例であった。すなわち、病理で IgG4 関連と診断された症例は眼窩リンパ増殖性疾患の 26%を占めた。リンパ腫のうち IgG4 関連が明らかとなった症例はなかった。

D．考察

眼窩リンパ増殖疾患ではリンパ腫の頻度も高く、治療に際しては病理での鑑別が重要である。

E．結論

眼窩リンパ増殖性疾患の約 4 分の1の症例は IgG4 関連であると推察される。

F．参考文献

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

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

○眼付属器リンパ増殖疾患の検討。小澤由明、高比良雅之、杉山和久．第 115 回日本眼科学会総会。東京国際フォーラム 2011 年 5 月 12 日

○眼付属器リンパ増殖疾患における IgG4 関連眼窩病変　高比良雅之、小澤由明、濱岡祥子、杉山和久．第 20 回日本シェーグレン症候群学会　金沢市ホテル金沢 2011 年 9 月 10 日

○Nearly a quarter of orbital lymphoproliferative disorders are IgG4-related disease. Masayuki Takahira, Yoshiaki Ozawa, Shoko Hamaoka, Kazuhisa Sugiyama. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IgG4- RELATED DISEASE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL 2011 年 10

月６日

Ⅰ．知的所有権の取得状況

Ⅰ．知的所有権の取得状況

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 関連呼吸器疾患の診断基準の作成

研究協力者　源誠二郎　大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、アレルギー内科
主任部長

研究要旨：本研究に参加する施設において診断された IgG4 関連疾患において、呼吸器病変の臨床所見・画像所見・病理所見・治療内容・および予後を検討するための後方視調査研究を実施し、IgG4 関連呼吸器疾患の手引き、あるいは診断基準の作成をする。

共同研究者
井上　大　富山県立中央病院放射線科　副医長
久保惠嗣　信州大学医学部内科学第一講座　教授
利波久雄　金沢医科大学放射線科　教授
松井祥子　富山大学保健管理センター　准教授
山本　洋　信州大学医学部内科学第一講座　講師
早稲田優子　金沢大学附属病院呼吸器内科　医員

A．研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成するために必要な臨床・画像・病理データを収集し、解析する。また、IgG4 関連疾患の呼吸器病変の病態を把握する。

B．研究方法

富山大学の松井祥子先生を中心として、本試験参加施設で、IgG4 関連疾患（「IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群：IgG4+MOLPS」）あるいは「自己免疫性膵炎」）と診断された症例のうち呼吸器病変を認めた症例や呼吸器病変単独の症例について調査用紙を配布した（一次調査）。該当症例がある場合、二次調査に協力できると答えた施設に、症例毎に詳細な情報を調査するための調査用紙を送付した（二次調査）。その結果を解析する。

（倫理面への配慮）
参加施設での連結可能匿名化にて調査用紙には個人を特定できる情報を記載しないことや、本研究では治療介入を行わない後方視観察研究であり、本研究に参加することによる患者の利益・不利益はともにないことなどを、富山大学の倫理委員会で審議いただき承認が得られた。

C．研究結果

近畿地区において、一次調査で IgG4 関連呼吸器疾患の症例を経験した施設は調査範囲内で 4 施設であった。そのうち 3 施設から 2 次調査表を受け取ることができた。症例数としては、5 症例であった。収集された全国の症例は松井先生が解析した。その結果の一部は包括基準に反映された。

D．考察

IgG4 関連呼吸器病変は、胸部の異常陰影に加えて、血清 IgG4 値が高値であること、組織で IgG4 陽性形質細胞の浸潤が有意に見られることなど、他の IgG4 関連疾患と同様

の特徴で診断される。特に、肺病変では、Castleman 病や MALT リンパ腫、サルコイドーシスなどのリンパ増殖性疾患との鑑別が大切である。

E．結論

現時点では、IgG4 関連疾患の包括的診断基準を満たして、肺に病変があって、既知の呼吸器病変に当てはまらないものを IgG4 関連呼吸器病変とするのが妥当である。病態や診断法、治療法、予後については今後も検討する必要がある。

F．参考文献

Hisanori Umehara · Kazuichi Okazaki · Yasufumi Masaki · Mitsuhiro Kawano · Motohisa Yamamoto · Takako Saeki · Shoko Matsui · Takayuki Sumida · Tsuneyo Mimori · Yoshiya Tanaka · Kazuo Tsubota · Tadashi Yoshino · Shigeyuki Kawa · Ritsuro Suzuki · Tsutomu Takegami · Naohisa Tomosugi · Nozomu Kurose · Yasuhito Ishigaki · Atsushi Azumi · Masaru Kojima · Shigeo Nakamura · Dai Inoue · The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team
A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD):general concept and details
Mod Rheumatol (2012) 22:1-14

Hisanori Umehara · Kazuichi Okazaki · Yasufumi Masaki · Mitsuhiro Kawano · Motohisa Yamamoto · Takako Saeki · Shoko Matsui · Tadashi Yoshino · Shigeo Nakamura · Shigeyuki Kawa · Hideaki Hamano · Terumi Kamisawa · Toru Shimosegawa · Akira Shimatsu · Seiji Nakamura · Tetsuhide Ito · Kenji Notohara · Takayuki Sumida · Yoshiya Tanaka · Tsuneyo Mimori · Tsutomu Chiba · Michiaki Mishima · Toshifumi Hibi · Hirohito Tsubouchi · Kazuo Inui · Hirotaka Ohara
Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease(IgG4-RD), 2011
Mod Rheumatol (2012) 22:21-30

松井祥子、早稲田優子、源誠二郎
IgG4 関連呼吸器疾患
医学のあゆみ (2011) 236：199-203

G．健康危険情報

なし。

H．研究発表

1．論文発表

なし。

2．学会発表

なし。

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

当院における IgG4 関連疾患の肺病変に対する VATS 症例の検討

研究協力者　早稲田優子　金沢大学附属病院呼吸器内科　医員

研究要旨：IgG4 関連呼吸器疾患に関して臨床、画像、病理を合わせた詳細な検討はなされていない。IgG4 関連肺疾患が疑われて VATS をした 6 例において、胸部 CT 上、間質性肺炎を認めたものは 2 例（NSIP 2 例）、気管支壁肥厚を認めたものは 5 例、小葉中心性粒状影が目立ったものは 5 例、気管支周囲の濃度上昇が主体のものは 2 例だった。病理学的には、IgG4 関連疾患に特徴的だとされる閉塞性静脈炎を伴うもの 2 例、リンパ濾胞を伴うもの 3 例（気管支周囲濃度上昇 2 例、NSIP 1 例）であった。肺気量分画上は特に傾向はなかったが、気管支肺胞洗浄の結果も合わせると、5 例に好酸球性気道疾患の所見（気管支喘息 3 例、咳喘息 1 例、アトピー咳嗽 1 例）が得られた。IgG4 関連疾患における肺および気道病変に関しては表現型が様々であり、今後、さらなる臨床的、画像学的、病理学的、生理学的に統一した検討が必要と考える。

共同研究者
松沼　亮、犬塚賀奈子、高戸葉月、藤村政樹
所属　金沢大学附属病院呼吸器内科
市川由加里、安井正英
所属　金沢市立病院呼吸器内科
渡辺知志
所属　小松市民病院呼吸器内科

A．研究目的

2000 年以降自己免疫性膵炎やミクリッツ病の患者に IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤が多く認められることが数多く報告されてきた。(1,2)

さらに、自己免疫性膵炎に関連する硬化性胆管炎をはじめ(3)、後腹膜の病変内(4)や肺などの炎症性偽腫瘍(5)にも多数の IgG4 陽性細胞浸潤を認めることが報告され、血中 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤を特徴とする多臓器の炎症性疾患は IgG4 関連疾患と呼ばれ、広く認識されるようになってきた。

ただし、呼吸器領域においてはいまだ IgG4 関連疾患に関しては詳細な検討はなされていない。

B．研究方法

当科にて IgG4 関連の肺および末梢気道疾患（IgG4-RD）が疑われて VATS を施行した症例において、肺、末梢気道、および血管の病変について検討した。

当科にて病理学的に IgG4-RD と診断され、肺病変に対して VATS 肺生検を施行できた 6 例（他臓器にて証明あり 4 例、肺のみ 2 例）に対して血清 IgG、IgG4、IgE、KL-6、SP-D、SP-A 値、胸部 HRCT、呼吸機能検査、病理所見を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の検査内容は通常診療の域を超えず、その結果にもとづく検討が主体であるため、特別な配慮は行っていないが、
診療をする上で、検査に対しては十分なイン

フォームドコンセントの上施行している。

C．研究結果

血清 IgG、IgG4、IgE がカットオフ値以上であった症例はそれぞれ6例中5例(83.3%)、6例(100%)、5例(83.3%)であった。KL-6、SP-D 値がカットオフ値以上であった症例はそれぞれ6例中3例(50%)、4例(66.7%)であった。

画像では、6例中粒状影5例(83.3%)、気管支壁肥厚5例(83.3%)、気管支周囲濃度上昇3例(50%)、間質性肺炎2例(33.3%)、結節影0例(0%)であった。

病理では、6例中細気管支病変4例(66.7%)、気管支病変2例(33.3%)、胸膜病変5例(83.3%)、リンパ濾胞3例(50%)、肺胞隔壁肥厚3例(50%)、閉塞性静脈炎2例(33.3%)であった。

肺気量分画上は特に傾向はなかったが、気管支肺胞洗浄の結果も合わせると、5例(83.3%)に好酸球性気道疾患の所見(気管支喘息3例、咳喘息1例、アトピー咳嗽1例)が得られた。

D．考察

IgG4 関連疾患の呼吸器病変においては偽腫瘍、間質性肺炎等さまざまな報告があるものの(6-10)、気道病変、胸膜病変もかなりの頻度で認められる。画像学的には中枢気管支の壁肥厚所見等も目立つ。VATS を行うことにより、末梢病変の評価は行うことが可能であるが、中枢病変に関しては限界があり、肺病変の全貌を見るのは病理のみでは偏りが出てしまう可能性が考えられる。

E．結論

IgG4 関連疾患における肺および気道病変に関しては表現型が様々であり、今後、さらなる臨床的、画像学的、病理学的、生理学的に統一した検討が必要と考える。

F．参考文献

(1)Hamano H, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001; 344:732-738

(2) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2005; 44:227-234

(3)Zen Y, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? Am J Surg Pathol 2004; 28:1193-1203

(4) Zen Y, et al. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). Hum Pathol 2006; 37:239-243

(5) Zen Y, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. Hum Pathol 2005; 36:710-717

(6) Kobayashi H, et al. IgG4-positive pulmonary disease. J Thorac Imaging 2007; 22:360-362

(7) Taniguchi T, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. Gut 2004; 53:770; author reply 770-771

(8) Inoue D, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. Radiology 2009;

251:260-270
(9) Zen Y, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2009; 33:1886-1893
(10) Takato H, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. Intern Med 2008; 47:291-294

Ｇ．健康危険情報
報告すべきものなし

Ｈ．研究発表
１．論文発表
なし
２．学会発表
・早稲田優子、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫の完全寛解後に IgG4 陽性形質細胞による肺門・縦隔リンパ節腫脹を呈した１例、2011 年９月 9-10 日　第 20 回日本シェーグレン症候群学会　金沢
・早稲田優子、当院における IgG4 関連疾患の肺病変に対する VATS 症例の検討、2011 年 11 月 10-12 日　日本アレルギー学会総会　東京
・早稲田優子、IgG4 関連呼吸器疾患の検討、2012 年 2 月 10 日　第 46 回北陸呼吸器シンポジウム　金沢

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

Ⅴ．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

書　籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川野充弘、長田道夫、山口裕	IgG4関連腎臓病	川茂幸 川野充弘	IgG4関連疾患アトラス	前田書店	金沢	2012	
井上大、川野充弘、山田和徳、松井修	腎・尿路系病変	川茂幸 川野充弘	IgG4関連疾患アトラス	前田書店	金沢	2012	
中嶋憲一、稲木杏吏、望月孝史、絹谷清剛、川野充弘	FDG-PET検査	川茂幸 川野充弘	IgG4関連疾患アトラス	前田書店	金沢	2012	
中嶋憲一、稲木杏吏、絹谷清剛、和田隆志、川野充弘	シンチグラフィ	川茂幸 川野充弘	IgG4関連疾患アトラス	前田書店	金沢	2012	
濱口儒人、山田和徳、佐伯敬子、川野充弘、竹原和彦	皮膚病変	川茂幸 川野充弘	IgG4関連疾患アトラス	前田書店	金沢	2012	
松井祥子	IgG4関連疾患	永江良三監修	「呼吸器研修ノート」	診断と治療社	東京	2011	617-620
高比良雅之	IgG4関連疾患とは，どのような疾患ですか?	野田実香	眼付属器疾患とその病理 専門医のための眼科診療クオリファイ　10	中山書店	東京	2012	284－286

坪井　洋人	IgG4 関連疾患	住田孝之	COLOR ATLAS膠原病・リウマチ改訂第2版	診断と治療社	東京	2010	76-85

研究成果の刊行に関する一覧

雑　誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
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).	Mod Rheumatol	22(1)	21-30	2012
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 Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D	A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details.	Mod Rheumatol	22(1)	1-14	2012
Sato Y, Kojima M, Takata K, Huang X, Hayashi E, Manabe A, Miki Y, Yoshino T.	Immunoglobulin G4-related lymphadenopathy with inflammatory pseudotumor-like features.	Med Mol Morphol.		179-182	2011
Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A	Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease.	Clinical reviews in allergy & immunology	41(2)	126-138	2011
Okazaki K, Uchida K	Immunological aspects of IgG4-related disease	Current immunology reviews	7(2)	:204-211	2011
Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K	Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis.	Journal of Gastroenterology	46(5)	696-704	2011
Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M	Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease.	Journal of gastroenterology	46(3)	277-288	2011
Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K.	Involvement of Inducible Costimulator- and Interleukin 10-Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis.	Pancreas	40(7):1120-1130	40(7):1120-1130	2011
Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K	The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice.	Pancreas	40(1)	95-102	2011