

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との関連について、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

水島伊知郎, 伊藤清亮, 會津元彦, 早津良子, 藤井博, 松村正巳, 川野充弘
IgG4 関連腎症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 第 53 回日本腎臓学会学術集会神戸ポートピアホテル 2010 年 6 月 16 日-18 日

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 22 年度～平成 23 年度 分担総合研究報告書

IgG4 関連疾患と結核

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 関連疾患患者では、結核菌に対する免疫反応が更新している患者群が一部に存在し、これらの患者では結核菌の特異抗原である CFP-10 や ESAT-6 に対して IFN- γ のみならず Th2 の免疫反応も誘導される。

共同研究者

水島伊知郎, 覚知泰志

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病
内科

して過去の結核感染と関係があり血中の IgE 濃度は陰性群に比し有意に低いことを明らかにした。更に、陽性患者において末梢血で ESAT-6, CFP-10 で刺激すると、Th1 サイトカインである IFN- γ は無刺激時の 58.5 ± 54.8 倍の mRNA 産生がみられ、さらに Th2 サイトカインである IL-4 は無刺激時の 9.4 ± 8.3 倍の mRNA 産生がみられた。陰性患者末梢血で同様の結核抗原刺激を行った場合 (IFN- γ は無刺激時の 5.38 ± 8.35 倍、IL-4 は無刺激時の 0.24 ± 0.19 倍) と比較し、有意なサイトカイン mRNA 産生の増加が認められた。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の誘因の一つとして、結核の潜在感染が IgG4 発症に関連しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患 18 例において Quantiferon による検討を行い、臨床所見や検査データ、結核既往の有無、結核接触歴の有無等を陽性群・陰性群で比較検討した。また、それぞれの群の末梢血から単核球を分離し、結核関連抗原である ESAT-6, CFP-10 で刺激した際の各種サイトカイン mRNA 量を無刺激時と比較した。

C. 研究結果

18 例中 8 例が Quantiferon 陽性であること (対照群のシェーグレン症候群 21 例は全て陰性)、結核感染患者 12 例中 2 例において血中 IgG4 濃度が 200 以上であること、Quantiferon 陽性の 8 例は陰性 10 例と比較

D. 考察

以前より、IgG4 関連疾患であるミクリッツ病に類似の唾液腺・涙腺腫脹が結核患者でもおこることが知られている。今回の検討結果から、結核感染も血中の IgG4 濃度を上げる可能性が示唆され、結核菌に対して Th1 のみならず Th2 の異常な免疫反応も持続することが一部の IgG4 関連疾患の原因となっている可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4 関連疾患患者の一部には、過去の結核感染に対する免疫反応が継続している症例が存在し、IgG4 関連疾患の原因となってい

る可能性がある。

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

水島伊知郎, 大鐘邦裕, 原怜史, 伊藤清亮,
川村里佳, 覚知泰志, 濱野良子, 藤井博, 加
藤隆志, 松村正巳, 川野充弘 IgG4 関連疾
患患者における QuantiFERON TB-2G の検討
第 19 回日本シェーグレン症候群学会 ホテル
オークラ東京ベイ 2010 年 9 月 9 日-10 日

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 22 年度～平成 23 年度 分担総合研究報告書

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、積極的に生検すべき臓器と考えられた。

共同研究者

水島伊知郎, 覚知泰志

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病
内科

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、フォーカススコア > 1 を満たすもの

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。平成 22 年度では、ミクリッツ病とミクリッツ病以外の大唾液腺炎に分類して検討した。23 年度はさらに発展させ、IgG4 関連小唾液腺炎 (IgG4-related

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

シェーグレン症候群においては、口唇小唾液腺生検は非常に重要であり、多くの診断基準にも取り上げられている。一方、IgG4 関連疾患では、基本的におかされた臓器は腫大するため、口唇小唾液腺のような腫大のはっきりしない臓器の評価が有用かどうかはこれまで不明であった。

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。本研究により、涙腺や大唾液腺病変のはっきりしない症例においても高度の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う唾液腺炎を高頻度に認めた点から、IgG4 関連疾患においては、腫大がはっきりしなくても小唾液腺は高頻度におかされている可能性が示唆された。以上より、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。

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、IgG4 関連疾患が疑われる症例で、主病変の生検が困難な場合には、口唇小唾液腺は涙腺・大唾液腺病変の有無にかかわらず積極的に生検すべき臓器と考えられた。

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

山田和徳, 覚知泰志, 水島伊知郎, 原怜史, 角田慎一郎, 高比良雅之, 早稲田優子, 川野充弘 **IgG4 関連疾患患者における口唇小唾液腺生検の意義** 第 19 回日本シェーグレン症候群学会 ホテルオークラ東京ベイ

2010 年 9 月 9 日-

10 日

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 22 年度～平成 23 年度 分担総合研究報告書

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¹

IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ
のメンバー

所属

長岡赤十字病院内科¹

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。

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

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(正確診または疑診)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 例はそれぞれ正確診群と疑診群であった。

D. 考察

今回作成したアルゴリズムの特徴は、実際の臨床の現場で使いやすいように配慮した点である。その結果、IgG4 関連腎臓病の 93% が診断可能であり、腎生検にて十分な標本が採れなかった症例、腎生検が施行出来ない症例でも診断出来るというメリットがある。

我々の診断基準の今後評価すべき問題点は、血清 IgG4 高値を必須とした点である。自己免疫性膵炎等では血清 IgG4 濃度が正常な症例も集積されており、今後、血清 IgG4 濃度が正常な IgG4 関連腎臓病の有無について注意深い症例の蓄積が必要と考えられた。

これまで、IgG4 関連腎臓病の診断基準はなかったが、我々の発表とほぼ同時に、Mayo Clinic の Cornell のグループ¹⁾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²⁾、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回日本シエ

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
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 22 年度～平成 23 年度 協力総合研究報告書

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

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、眼部病理所見を検討した。ミクリッツ病では両側性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%以上と診断基準を満たすことが確認された。病理所見では他の臓器に比較して涙腺の線維化はいずれも軽微であった。結膜組織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る。ミクリッツ病および膵臓、顎下腺など他臓器の IgG4 関連疾患症例について、既報であるサルコイドーシス診断の方法に準じて結膜組織を採取し、IgG4 陽性形質細胞浸潤の程度を検討した。平成 22 年度は主として涙腺、平成 23 年度は主として結膜およびドライアイ所見について調査した。対照としてドライアイ、シェーグレン症候群患者の結膜を用いた。結膜生検所見では、ミクリッツ病の 1 例で結膜組織にも診断基準を満たす IgG4 陽性形質細胞浸潤が観察されたが、ステロイドがすでに投与されている症例ではほとんど観察されず、ステロイドにより細胞浸潤が著明に消退することが示された。ミクリッツ病以外の IgG4 関連疾患でも IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられ、IgG 陽性細胞との比率は 10～20%であった。診断基準を満たす陽性細胞数ではなかったが、対照症例では 1%前後であったことより、結膜組織にも全身症状の一環として IgG4 陽性細胞が浸潤することが示された。IgG4 関連疾患では、このような免疫学的 deviation が全身に広く起こっていることが推測された。結膜生検組織の診断価値については今後さらに症例を増やして検討することが必要と思われる。IgG4 関連疾患は男性に多いことが特徴であるが、ほぼ全例に中等症以上のドライアイが観察されたことより、涙腺、眼表面に何らかの炎症がありそれがドライアイを惹起した可能性も考えられた。男性のドライアイではシェーグレン症候群以外に IgG4 関連疾患を鑑別する必要がある。

研究協力者

黒瀬 望¹、正木 康史²

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

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、眼科的所見、涙腺あるいは結膜組織における 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

A. 研究目的

ミクリッツ病、ミクリッツ病以外の IgG4 関連疾患における眼付属器の病変、病理所見、

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)

涙腺生検はリンパ腫等悪性腫瘍の除外に必須であり、また結膜生検は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。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。ミクリッツ病の主訴は涙腺腫脹による眼瞼浮腫であることが多く、結膜浮腫や眼球突出、眼球運動障害が見られることもあった。涙腺腫脹の程度は症例により異なっていたが、いずれも上眼瞼耳側部を触診することで、腫脹した涙腺を触れることが出来た。病理所見では、腺構造の破壊はなく導管周囲を中心としてリンパ球、形質細胞が浸潤し、一部に胚中心の形成が認められた。ステロイド投与により涙腺腫脹はすみやかに改善したが、ステロイド離脱が困難となった症例も認められた。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

されていた。

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)では結膜生検で IgG4/IgG 陽性細胞の比率は 10～20%であり診断基準を満たさなかったが、シェーグレン症候群では 1%程度であったことより、何らかの診断的価値があるものと考えている。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た。

D. 考察

ミクリッツ病はどの症例でもかなり均一な病像を呈することが判明した。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。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ともと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。

IgG4 関連疾患は男性に多く、シェーグレン症候群は女性に多いとされている。ドライアイの程度はシェーグレン症候群では重症であることが多いが、IgG4 関連疾患患者でも中等度以上のドライアイの合併がみられた。男性のドライアイの鑑別疾患として IgG4 関連疾患はリストアップされるべき項目で

あると思われた。

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、この両疾患が異なる疾患単位であることが示された。結膜所見を手がかりとして IgG4 関連疾患の病態解析を今後すすめる予定である。

E. 結論

ミクリッツ病は程度の差はあっても、かなりユニフォームな病態を呈する疾患と考えられた。ステロイド反応性は良いが依存性もあり、治療には注意が必要と思われた。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。

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.

Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A.; Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory

conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol.* 2011 Mar;64(3):237-43. Epub 2011 Jan 12.

危険情報
該当せず

H. 研究発表

なし

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

北川和子、柴田奈保子、黒瀬望、正木康史、澤木俊興、梅原久範、佐々木洋、山中宣昭
IgG4 関連疾患における結膜生検の有用性
第 19 回日本シェーグレン症候群学会
2010 年 9 月 9 日千葉

北川和子、黒瀬望、正木康史、梅原久範、友杉直久、佐々木洋
IgG4 関連涙腺炎の 5 例
第 35 回日本角膜学会
2011 年 2 月 17 日東京

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 22 年度～平成 23 年度 協力総合研究報告書

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: IgG4 関連疾患は、全身の多臓器に IgG4 陽性の形質細胞浸潤をきたす疾患であるが、今回我々は IgG4 関連下垂体炎とリンパ球性下垂体炎、IgG4 関連眼窩内偽腫瘍と甲状腺眼症との比較検討を行った。

IgG4 関連疾患の診断には、病理学的な診断が重要であるが、下垂体疾患の診断には侵襲的な生検は難しい。そのため、高齢男性に多く、アレルギー疾患や自己免疫性膵炎、ミクリッツ病を伴いやすいという臨床的な特徴とともに、血清 IgG4 高値が診断に有用であることを明らかにした。それに対して、リンパ球性下垂体炎は、中年女性に多く、自己免疫性疾患の合併が多く、抗下垂体抗体が検出される。

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 関連疾患においても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。眼窩内腫瘍についても下垂体同様病理学的診断が重要であるが、侵襲的な生検が難しい。その鑑別に、血清 IgG4 高値が診断に有用であった。

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

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。

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、特に下垂体病変ならびに甲状腺関連眼症に IgG4 関連疾患を合併した症例について検討した。

B. 研究方法

1. 長崎大学病院第一内科で診療を行った IgG4 関連下垂体疾患 4 症例についてその特徴とリンパ球性下垂体炎との比較を行った。
2. 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

C. 研究結果

1. びまん性下垂体腫大と血清 IgG4 上昇を伴う汎下垂体機能低下症、中枢性尿崩症をきたした高齢患者が当院に入院し、プレドニン 30mg/日の投与によって下垂体の腫大も MRI 上改善し、下垂体機能低下症も改善した。この症例をきっかけに当科を受診した下垂体疾患関連患者 95 名について検討した結果、この症例を含めて 4 名において血清 IgG4 高値を認め、IgG4 関連疾患であると考えられた。
2. 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瘤を指摘された。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、肺に腫瘤性陰影、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

IgG4 関連疾患の診断には、病理学的な診断が重要であるが、下垂体疾患の診断には侵襲的な生検は難しい。そのため、高齢男性に多く、アレルギー疾患や自己免疫性腭炎、ミクリッツ病を伴いやすいという臨床的な特徴とともに、血清 IgG4 高値が診断に有用であることを明らかにした。それに対して、リンパ球性下垂体炎は、中年女性に多く、自己免疫性疾患の合併が多く、抗下垂体抗体が検出される。

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、眼窩内組織にも腫瘤性病変（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瘤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

IgG4 関連疾患と思われる下垂体病変を呈した 4 症例は、典型的な MRI 画像と血清 IgG4 高値を基本として、併発する病変・疾患が診断に重要であった。また、甲状腺関連眼症の

症例において、眼窩内腫瘤がみられた場合に、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. Haraguchi A, Era A, Yasui J, Ando T, Ueki I, Horie I, Imaizumi M, Usa T, Abe K, Origuchi T, Eguchi K. Putative IgG4-related Pituitary disease with hypopituitarism and/or diabetes insipidus accompanied with elevated serum levels of IgG4. *Endocrine Journal*, 2010, 57(8):719-725.
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. 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
4. 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.

5. 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

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.

6. 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.

2. 学会発表

1. 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 川上純, 江口勝美, 折口智樹, 堤智美, 血清 IgG4 高値を示し好酸球性白血球と鑑別が困難であったアレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) の 1 症例. 第 289 回日本内科学会九州地方会, 大分, 2010. 5. 29
2. 渋谷亜矢子, 川尻真也, 中村英樹, 鈴木貴久, 中島好一, 岡田覚丈, 古賀智裕, 喜多潤子, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 折口智樹, 川上純, 江口勝美, 高 IgG4 血症を伴った強直性脊椎炎の一例, 九州リウマチ学会, 鹿児島, 2010. 9. 4
3. 伊藤文子, 梅田雅孝, 古賀智裕, 川尻真也, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 金高賢悟, 兼松隆之, 川上純, 進行胃癌術後経過中に IgG4 高値、両水腎症、乳頭部腫瘍による胆道閉塞を合併した後腹膜線維症の一例, 九州リウマチ学会, 鹿児島, 2010. 9. 4
4. 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.
5. 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

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 22 年度～平成 23 年度 協力総合研究報告書

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 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。本研究では、ファ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て IgG4 関連疾患の典型例と診断された患者血清と特異的に反応するペプチド配列を明らかにするとともに、抗原の同定に取り組んだので、その成果について報告する。

共同研究者

川村之則、近藤雅紘、出口和輝、
成島悠太、佐野弘和、米田成輝

所属

静岡県立大学薬学部

パニングに用いた。プレクリアは各ラウンドで行った。

2. 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。

3. 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。

4. ランダムペプチド部分のシークエンス解析：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 にてシークエンスを解析した。

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、疾患発症の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 関連疾患患者 3 名 (#3, #4, #5) から得られた血清を用いた。IgG 画分は 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) プロテイン A-アガロースを用いて精製した。

(方法) 1 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 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

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

6. 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

1. 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。

2. 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 患者血清からは得られなかった。

3. 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、GHKGDlnKPISP (2), QVPSLKHKLHIA (1),

KHTQSVPLPDLH (1), HKWDIEKEVGFQ (1), HKQDYEKFMGVV (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

4. 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

ランダムなドデカペプチドを発見するファージライブラリーを用いて、IgG4 関連疾患典型例と診断された 3 名の患者血清と特異的に反応するペプチド配列の同定を行った。血清と非特異的に反応するファージを除去するため、ファージライブラリーを健常人プール血清と反応させ、血清反応性ファージを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 13 種類、23 個単離することができたが、#5 と反応するペプチドは得られなかった。得られた 13 種類のペプチド配列を解析した結果、それぞれの血清と反応するファージ間において共通配列が見出

されたが、血清間で共通な配列は得られなかった。既知タンパク質との相同性解析の結果、#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、これまでに、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。今後、他のペプチド配列についても既知タンパク質との相同性解析を行うこと、ならびに典型例患者血清の数を増やして解析を進めることにより、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

- Jiang, B, et al. *Am. J. Pathol.*, **177**, 1095-1103 (2010)
- Frulloni, L, et al. *N. Engl. J. Med.*, **361**, 2135-42 (2009)
- Beck Jr, L. H., et al. *N. Engl. J. Med.*, **361**, 11-21 (2009)
- Garg S et al. *Microbes Infect.*, **10**, 1097-1105 (2008)
- Siddiqui AA et al. *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 (1) - 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 - 日本薬学会第 131 年会 (ツインメッセ静岡) 平成 23 年 3 月 29 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 - 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

3) 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 22 年度～平成 23 年度 協力総合研究報告書

ミクリッツ病における臨床的および基礎的検討

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。また新しい疾患概念であるため、不明なところが多い。このためミクリッツ病における高 IgG4 血症の特異性、悪性腫瘍の合併頻度の臨床的解析と、ミクリッツ病の病態解明に関して、プロテオミクスと遺伝子チップを用いた基礎的解析を実施した。

共同研究者

苗代 康可

所属

札幌医科大学医学部内科学第一講座

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。

またミクリッツ病の患者血清から、免疫沈降法にて免疫複合体を抽出し、そのサンプルを SELDI-TOF-MS 法にて特異的な蛋白質を同定した。また末梢リンパ球を回収し、遺伝子チップにより治療前後で変化の大きかった遺伝子を同定した。

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、臨床的にも病態的にも不明な点が多い。そこで、今回、臨床面では高 IgG4 血症の特異性と悪性腫瘍の合併を、病態解析としてプロテオミクスと遺伝子チップを使用して基礎的な検討を実施した。

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

(倫理面への配慮)

札幌医科大学ゲノム審査委員会および札幌医科大学附属病院 IRB にて承認を得た。

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