

温故知新「IgG4 関連疾患」—その概念と診断基準—

梅原 久範^{1) 2)} 岡崎 和一^{3) 4)} 千葉 勉^{5) 6)}

要 旨

IgG4 関連疾患は、21 世紀に生まれた新たな疾患概念で、血清IgG4 高値と病変部への著明なIgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする。これまでも多くの情報が日本から発信されてきたが、厚生労働省難治性疾患調査研究班を中心としたオールジャパン体制で、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患の概念確立」、「IgG4 関連疾患包括診断基準の制定」などの輝かしい成果が世界に発信されている。

〔日内会誌 101 : 2973~2981, 2012〕

Key words IgG4 関連疾患, Mikulicz病, 自己免疫性膵炎

はじめに

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease : IgG4-RD) は、血清IgG4 高値と病変部への著明なIgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする 21 世紀に生まれた新たな疾患概念である^{1~3)}。今や、世界中がこの新しい疾患概念に注目しているが、その発見から病態解明や診断基準の制定まで、多くの重要な情報が日本から発信されて来た。平成 22

年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業において 2 つのIgG4 関連疾患研究班、すなわちIgG4 梅原チーム (班員 66 名)⁴⁾ とIgG4 岡崎チーム (班員 55 名)⁵⁾ が組織された。両班とも、IgG4 関連疾患が多臓器に渡る疾患であるため、多領域の臨床専門医、病理医、基礎研究者を加えたオールラウンドの陣容で構成されており、両班が良好に連携とることにより、まさにオールジャパン体制で詳細な検討が行われてきた。その結果、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患の

¹⁾ 金沢医科大学血液免疫内科学, ²⁾ H21 年~H23 年度厚生労働省難治性疾患対策事業奨励研究分野「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」研究班, ³⁾ 関西医科大学第三内科, ⁴⁾ H21 年~H23 年度厚生労働省難治性疾患対策事業奨励研究分野「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」研究班, ⁵⁾ 京都大学医学研究科消化器内科学, ⁶⁾ H24 年度~厚生労働省難治性疾患克服研究事業「IgG4 関連疾患に関する調査研究」研究班

The Cutting-edge of Medicine ; Clinical features and diagnosis of IgG4-related disease (IgG4-RD).

Hisanori Umehara¹⁾²⁾, Kazuichi Okazaki³⁾⁴⁾ and Tsutomu Chiba⁵⁾⁶⁾ : ¹⁾Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, Japan, ²⁾The Research Group to Establish a New Clinical Entity, IgG4-related Multi-organ Lymphoproliferative Syndrome (IgG4-MOLPS), Japan, ³⁾Division of Gastroenterology and Hepatology, The Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Japan, ⁴⁾The Research Group to Establish Diagnostic Criteria and Development of Treatment for Systemic IgG4-related Sclerosing Disease, Japan, ⁵⁾Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan and ⁶⁾The Research Group to Study IgG4-related Disease. Research Program of Intractable Disease Provided by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, Japan.

概念確立」,「IgG4 関連疾患包括診断基準の制定」などの目覚しい成果が達成された。本稿では,この日本発のIgG4 関連疾患について,発見の経緯,診断基準と病態について概説する。

1. IgG4 関連疾患発見の経緯と現状

1892年にvon Mikulicz博士により,対称性の涙腺,耳下腺,顎下腺腫脹を伴う症例が報告され,以後このような病態はMikulicz病あるいはMikulicz症候群と呼ばれるようになった。一方で,1930年に眼科医Henrik Sjögren博士が,乾燥性角結膜炎に高度の耳下腺腫脹を伴った関節リウマチの女性をSjögren症候群(SS)として報告して以来,同様の症例が蓄積されていった。1953年にMorganとCastlemanが,18例のMikulicz病の組織標本の再評価を行い,Mikulicz病はSjögren症候群の1病型であると結論付けた。それ以来,欧米ではMikulicz病という用語が使われなくなった。しかし,本邦では長年に渡り,Mikulicz病とSjögren症候群の異同に関して議論がなされ,2001年のHamanoらによる硬化性膵炎における高IgG4血症の報告に続き⁶⁾,YamamotoらがMikulicz病における高IgG4血症を報告した⁷⁾。シェーグレン症候群学会のメンバーを中心に,Mikulicz病とSjögren症候群の異同を明らかにする目的で,対称性の涙腺・顎下腺・耳下腺腫脹を有する症例を全国規模で集め,その臨床症状と検査所見および病理組織が詳細に検討された。その結果,血清IgG4高値と病変組織にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を伴う疾患群が存在することを見出し,Masakiらは全身性疾患として,IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群(IgG4-related multiorgan lymphoproliferative syndrome: IgG4+MOLPS)を報告した⁸⁾。

一方,1961年のSarlesらの報告⁹⁾に始まる自己免疫性膵炎は,本邦のNakanoによる臨床報告¹⁰⁾,Kawaguchiによる病理報告¹¹⁾に基づき,Yoshida

らによって提唱された疾患概念である¹²⁾。その後,厚生労働省難治性膵疾患調査研究班を中心に我が国の研究者が精力的に取り組み確固たる疾患単位として確立した。その経緯の中で,Hamanoらによる血清IgG4高値の報告がなされ¹³⁾,IgG4関連疾患の発見の契機となった。その後,前述の如く,2つの流れを汲んだ厚生労働省IgG4研究班が発足し,両者の良好な連携によりIgG4関連疾患に関する多くの実績が残された。世界的にもIgG4関連疾患の注目度が高まる中,2011年10月,マサチューセッツ総合病院(MGH)のStone博士の提唱により国際IgG4関連疾患シンポジウムがボストンで開催された。このシンポジウムには,世界30数カ国から100名を超える研究者が参加したが,その3割が日本人研究者であった事実が,日本のIgG4関連疾患にかける熱意と層の厚さを表していた。このシンポジウムの中で,統一病名として日本が提唱するIgG4関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)が国際的に承認された。また,世界に先駆けて本邦から発表された「IgG4関連疾患包括診断基準」も紹介された。さらに,従来のMikulicz' disease, Kuttner's tumor, Riedel's thyroiditisのように人名を冠した病名を障害臓器の病態に基づいたIgG4関連病名への変更が提唱され,「IgG4-related disease: Recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations」¹⁴⁾,「Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease」¹⁵⁾の2本の論文として公表される予定である。

2. IgG4 関連疾患包括診断基準

IgG4関連疾患の診断基準の早期制定が急務であったが,IgG4関連疾患は自己免疫性膵炎¹⁶⁻²⁰⁾, Mikulicz病^{7, 21)}, Riedel甲状腺炎²²⁾, Küttner腫瘍^{22, 23)}, 後腹膜線維症^{24, 25)}, 炎症性偽腫瘍²⁶⁾, 間質性腎炎^{27, 28)}, 間質性肺炎^{29, 30)}など,実に多岐に

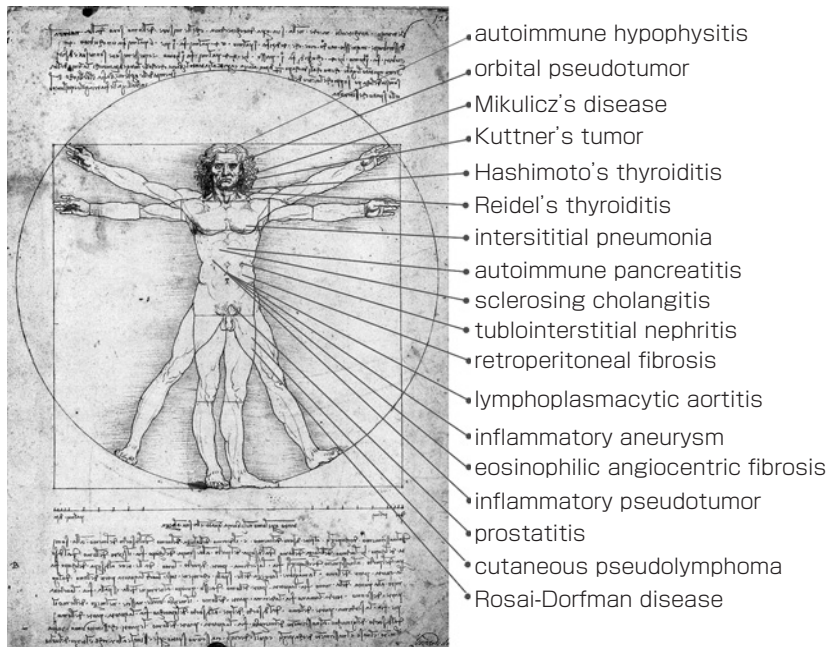


図 1. IgG4 関連疾患 (文献 1 より引用)

多くの既存疾患、或はその一部がIgG4 関連疾患に含まれる。

渡る病態を含む複合疾患である¹⁾(図 1)。しかも、Sjögren症候群やgranulomatosis with polyangitis (GPA, Wegener) などの自己免疫性疾患、Castleman病や悪性リンパ腫などの血液疾患と鑑別が難しい疾患であり、全ての症例を診断し得る単一基準は困難と思われた。梅原班・岡崎班の代表者による診断基準作成のためのワーキンググループが組織され、①専門医以外の一般臨床医でも使用できる、②各臓器の診断基準と整合性をもたせる、③出来る限り簡潔化する、④悪性腫瘍を除外するために病理組織所見を重視する、⑤ステロイドの診断的治療は推奨しないというコンセプトのもとに、「IgG4 関連疾患包括診断基準 (Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011)」が制定され世界に先駆けて公表された^{31, 32)}。その内容は、(1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認めること、(2)血液学的に高IgG4

血症 (135 mg/dl以上) を認めること、(3) 病理組織学的に、①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。②IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比 40% 以上、且つIgG4 陽性形質細胞が 10 個/HPFを超えることの 3 項目よりなり、これらの診断項目の満足度により、確定診断群(definite)、準確診断群(probable)、疑診断群(possible)と診断するというシンプルなものである (表 1)。

一方で、多臓器の病変や多様な病型を慎重に判断するために、臓器病変、血液検査所見、病理学的特徴、画像的特徴、ステロイド反応性、鑑別疾患群などについて詳しく解説されている (表 1)。即ち、1) 血液所見では、単一臓器病変では血清IgG4 が 135 mg/dl未満の症例もあり、IgG4/IgG比が診断の参考になることがある。IgG4 高値以外にはポリクローナルな血清γグロブリンの上昇、血清IgG、血清IgEの上昇を認めることが多く、低補体血症を認めることがある。血清

表 1. IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 (厚生労働省 岡崎班・梅原班) (文献 31, 32 より)

【概念】

IgG4 関連疾患とは、リンパ球とIgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては脾臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全などに重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

【臨床診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4 血症 (135 mg/dl以上) を認める。
3. 病理組織学的に以下の 2 つを認める。

①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。

②IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比 40%以上、且つIgG4 陽性形質細胞が 10/HPFを超える。

上記のうち、1) + 2) + 3) を満たすものを確定診断群 (definite)、1) + 3) を満たすものを準確定群 (probable)、1) + 2) のみを満たすものを疑診群 (possible) とする。

但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjögren症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜線維症、Wegener肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss症候群など) と鑑別することが重要である。

本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準により診断が可能である。

IgG4 高値は、他疾患 (アトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息、多中心性Castleman病など) でも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。現在のところ、病因・病態生理におけるIgG4 の意義は不明である。また、血清IgG4 値は悪性腫瘍でも稀に上昇を認めるが、カットオフ値の 2 倍以上では脾癌の可能性が低いなど。2) 病理組織所見では、臓器によっては花筵様線維化(storiform fibrosis)や渦巻き様線維化(swirling fibrosis)、あるいは閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis) が特徴的な病理像であり、IgG4 関連疾患を診断する上で重要な所見である。また、IgG4 陽性形質細胞以外に好酸球の浸潤もしばしばみられる。注意すべきは、脾癌などの周辺にも反応性にIgG4 陽性形質細胞の浸潤や線維化を認めることがあり非特異的の反応所見の存在に留意する必要があるなど。3) 除外疾患では、各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) は病理組織で悪性細胞の有無を確認することが必須である。また類似疾患 (Sjögren症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性Castleman病³³⁾、特発性後腹膜線維症、GPA (Wegener)、サルコイドーシ

ス、Churg-Strauss症候群など) の診断は各疾患の診断法や診断基準にもとづいて診断することが重要である。多中心性Castleman病も、時に高IgG4 血症や組織中IgG4 陽性細胞増多を認める事があるが、Castleman病は高IL-6 血症に基づく疾患であり治療反応性や予後が異なり、現状では診断基準を満たしていてもIgG4 関連疾患には含めない。4) 脾、後腹膜、脳下垂体病変など組織生検の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性も示唆される。しかし、悪性リンパ腫や腫瘍随伴病変もステロイド投与により、時に改善する可能性があり、安易なステロイド投与は厳に慎むべきである。ステロイドトライアルは包括診断基準では採用されておらず、診断には出来る限り病理組織を採取する努力する必要がある。

3. IgG4 関連疾患診断のアルゴリズム

「IgG4 関連疾患包括診断基準」は、病理組織を重視することやステロイドの治療的診断を推奨していないため、臨床的に生検材料の得られに

表 2. IgG4-RD包括診断基準および臓器特異的診断基準による診断効率 (文献 31 より改変)

主要臓器	確診	準確診	疑診	否定	文献
ミクリッツ病 (64) OS criteriaによる確診*	53 (83%)	4 (6%)	7 (11%)	0 (0%)	21)
計	64 (100%)	4/4	7/7		
ミクリッツ病 (40) OS criteriaによる確診	28 (70%)	0 (0%)	12 (30%)	0 (0%)	46)
計	40/40 (100%)		12/12		
腎症 (22/23) OS criteriaによる確診	20 (87%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (13%)	28)
計	22 (100%)			2/3	
腎症 (41) OS criteriaによる確診	35 (85%)	0 (0%)	3 (7%)	3 (7%)	36)
計	41/41 (100%)		3/3	3/3	
AIP (60) OS criteriaによる確診	0 (0%)	0 (0%)	41 (68%)	19 (32%)	18)
計	60 (100%)		41/41	19/19	
AIP (54) OS criteriaによる確診	0 (0%)	0 (0%)	42 (78%)	12 (22%)	19)
計	54 (100%)		42/42	12/12	
AIP (90) OS criteriaによる確診	0 (0%)	3 (3%)	70 (78%)	9 (10%)	20)
計	90 (100%)	3/3	70/70	9/9	

*OS criteria, IgG4-RD臓器特異的診断基準

くい臓器病変の診断感度は必ずしも高くはない。IgG4 関連Mikulicz病やIgG4 関連腎症で70~87%であり、十分な生検組織が得られない自己免疫性膵炎においては、ほぼ全例が準確診群または疑診群となる(表2)。この弱点を解消するために、実際の運用では、包括診断基準で準確診または疑診症例には、図2のアルゴリズムに示す如く臓器特異的IgG4 関連疾患診断基準を併用する。「IgG4-Mikulicz病診断基準」、「IgG4-自己免疫性膵炎診断基準」、「IgG4 関連腎症診断基準」が既に公表されており³⁴⁻³⁶⁾、上手に両者を組み合わせることで、ほぼ100%の感度でIgG4 関連疾患を診断出来る(表2)。

4. IgG4 関連疾患の病態

本症は、同時性あるいは異時性に全身諸臓器に腫大や結節・肥厚性病変が出現し、血清IgG4

高値および組織中へのIgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う原因不明の疾患である。比較的高齢者に多く、中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、膵、胆管、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜腔、リンパ節、動脈、皮膚、乳腺など、まさに全身諸臓器に病変が出現し得る疾患である^{1,2)}。従来、自己免疫性膵炎^{16, 17, 37, 38)}、Mikulicz病^{7, 21)}、Riedel甲状腺炎²²⁾、Küttner腫瘍^{22, 23)}、後腹膜線維症^{24, 25)}、炎症性偽腫瘍²⁶⁾、間質性腎炎^{27, 28)}、間質性肺炎^{29, 30)}など、実に多岐に渡る病態を含む複合疾患である(図1)。各臓器病変の詳細は、多くのIgG4 関連疾患特集号や専門書が発刊されているのでご参照頂きたい^{39, 40)}。既に診断基準の確立した疾患として以下の3臓器病変がある。

1) IgG4 関連涙腺唾液腺炎 (IgG4-related dacroadenitis and sialadenitis : IgG4)/IgG4-Mikulicz病

臨床症状が類似しているSjögren症候群にくら

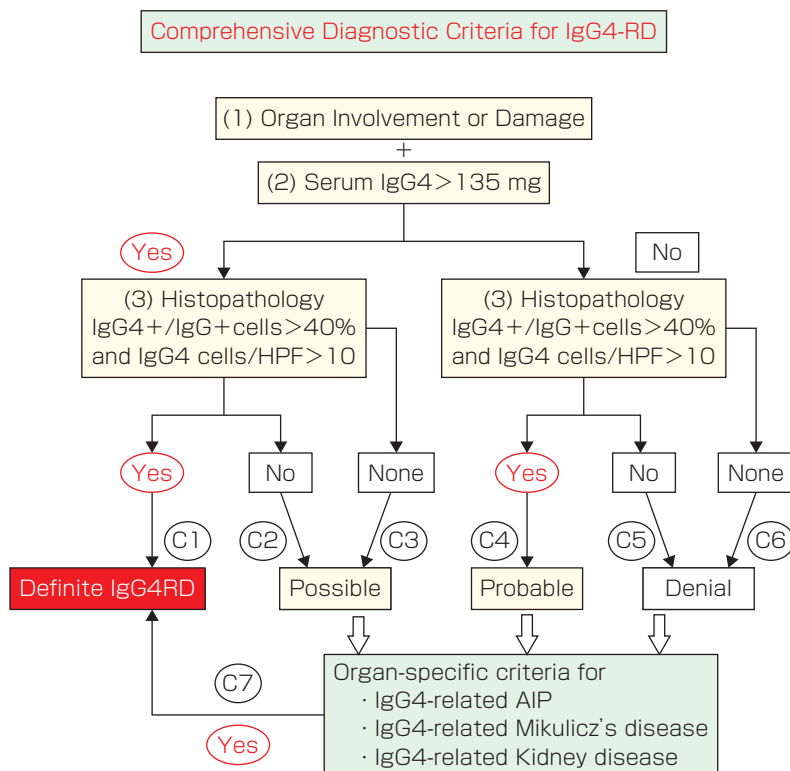


図 2. IgG4 関連疾患の診断アルゴリズム (文献 31 より引用)

「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「臓器別診断基準」を用いたIgG4 関連疾患診断の流れ。診断項目 1) 臓器病変, 2) 血清基準, 3) 病理所見の 3 項目全てを満たした場合 (C1) は確定群 (Definite) となる。診断項目 1) と 2) を満たすが, 3) を満たさない場合または病理検査を実施されていない場合 (C2 と C3) は疑診群 (possible) となる。一方, 診断項目 1) と 3) を満たすが, 2) を満たさないもの (C4) は準確定群 (probable) となる。しかし, 準確定群および疑診群であっても, 「臓器別診断基準」を満たしたものはIgG4 関連疾患確定診断となる。

べ, 眼乾燥, 口腔乾燥や関節痛の頻度が少なく, 自己免疫性膵炎, 間質性腎炎, アレルギー性鼻炎, 気管支喘息の合併例が多く認められる。抗核抗体やリウマチ因子は少数例で認められるが, 抗SS-A抗体および抗SS-B抗体などの特異的自己抗体は陰性である²¹⁾。両疾患とも著明なリンパ球浸潤を認めるが, IgG4 関連疾患はリンパ濾胞を形成するほどリンパ球浸潤が華々しい反面, 唾液腺導管へのリンパ球浸潤が少なく導管の構造が保たれている。最も重要な相違は, IgG4 関連

疾患ではIgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤 (IgG4 陽性細胞/IgG陽性細胞が 40% 以上) が認められるが, Sjögren症候群では殆ど認められないことである。片側性の硬化性顎下腺炎で従来Küttner腫瘍と呼ばれていた病態もIgG4 関連疾患である可能性が報告されている。

2) IgG4 関連膵炎 (IgG4-related pancreatitis)/自己免疫性膵炎 type I (autoimmune pancreatitis: type I, AIP)

自己免疫性膵炎は, 本来の形質細胞浸潤に起

因するIgG4関連膵炎（LPSP：lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis）に加え、欧米から報告の多い好中球浸潤が主体の膵炎（IDCP：idiopathic duct-centric chronic pancreatitis⁴¹⁾、GEL：autoimmune pancreatitis with granulocytic epithelial lesion⁴²⁾）が含まれ、IgG4関連膵炎はtype1 AIPと分類されている。Hamanoらによる自己免疫性膵炎における血清IgG4上昇の報告が¹³⁾、IgG4関連疾患の発見の契機になったことは前述の通りである。閉塞性黄疸や免疫異常を呈するが、生検組織が得にくい臓器であり、エコー、CT、MRIなどの画像所見が重要な診断根拠となる。典型例では、ソーセージ様のびまん性膵腫大、ダイナミックCTでの遅延性増強パターンと被膜様構造(capsule-like rim)などが特徴的所見である。限局性腫大の場合には膵癌や腫瘍形成性膵炎との鑑別が重要であり、腫瘍内を主膵管が描出される（duct penetration sign）が有用である⁴³⁾。日本膵臓学会と厚生労働省難治性膵疾患調査研究班による自己免疫性膵炎診断基準や国際コンセンサス診断基準が提唱されているが³⁵⁾、一般臨床家には使用し難い感がある。

3) IgG4関連腎臓病（IgG4-related renal disease）

IgG4関連疾患の腎病変には、後腹膜線維症に伴う水腎症や腎盂・尿管腫瘍などの腎病変以外の場合も存在するが、腎病変の主体は尿細管間質性腎炎（tubulo-interstitial nephritis：TIN）である。IgG4関連間質性腎炎は、他の間質性腎炎に比べ、膵炎、唾液腺炎、リンパ節炎などの腎外性病変の合併が多く、IgG4関連疾患の中では低補体血症頻度が高い。画像上は、腎に腫瘍や多発結節など不均一な陰影を認める事が多く、他の間質性腎炎ではみられない所見である。病理学的には腎尿細管間質に多数のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、IgG4免疫染色で多数のIgG4陽性形質細胞が確認される。糸球体には著変がないとの報告が多いが、膜性腎症を

はじめ糸球体病変の合併も報告されている⁴⁴⁾。最近、日本腎臓学会IgG4関連腎症ワーキンググループ（代表：福岡大学腎臓膠原病内科、斉藤喬雄）により、IgG4関連腎症診断基準が公表された^{36, 45)}。この診断基準は、IgG4関連疾患の臨床、検査、病理的根拠に基づいてIgG4高値を呈する既存の疾患を除外しつつ、合併する他臓器病変をも考慮に入れた秀逸なものである。

おわりに

我々は、Mikulicz病、自己免疫性膵炎、Riedel甲状腺炎、Küttner腫瘍、後腹膜線維症、間質性腎炎、間質性肺炎など先人達が見つけた多くの疾患に対して、これまで知り得た知識や技術を駆使して最善の治療に努めている。そして、生じた疑問や障害に取り組む中で、IgG4関連疾患という新たな疾患に遭遇した。「古きをたずね、新しきを知る」、まさに温故知新の精神から生まれたのがIgG4関連疾患である。今日まで、多くの日本人医師の努力によりIgG4関連疾患に関する多くの情報が日本から世界に向けて発信されている。今後は、IgG4関連疾患の認知が深まるにつれ、世界の注目がこの疾患に集まっていくであろう。その状況下で日本がこれまで同様に世界のリーダーとしてIgG4関連疾患を牽引して行くためには、病因解析を含めた新たな情報を発信し続けなければならない。幸いに、平成24年度より厚生労働省難治性疾患克服研究事業「IgG4関連疾患に関する調査研究班」（班長：京都大学消化器内科学 千葉勉教授、班員73名）が発足し、さらなるIgG4関連疾患解明の取り組みが始まろうとしている。今後も、より多くの医師がIgG4関連疾患を認知し、その解析に参画されることを願って止まない。

謝辞：「IgG4関連疾患の病名統一」、「IgG4関連疾患の概念確立」、「IgG4関連疾患包括診断基準の制定」など多くの成果

は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業IgG4 研究梅原班・岡崎班の全ての班員の努力の賜物である。班員の先生方に深く感謝致します。当研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業(Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants from Ministry of Health, Labor and Welfare)の助成を受けて行われた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に關連して特に申告なし

文 献

- 1) Umehara H, et al: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : general concept and details. *Mod Rheumatol Sep.1* [Epub ahead of print], 2011.
- 2) Stone JH, et al: IgG4-related disease. *N Engl J Med* 366 : 539-551, 2012.
- 3) 梅原久範：日本からの発信：新たな疾患概念, IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease). *日本内科学会誌* 99 : 237-245, 2010.
- 4) 梅原久範 (研究代表者)：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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業, 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2011, 1-563.
- 5) 岡崎和一 (研究代表者)：IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2011, 1-274.
- 6) Hamano H, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344 : 732-738, 2001.
- 7) Yamamoto M, et al: Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 33 : 432-433, 2004.
- 8) Masaki Y, et al: Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome : Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 68 : 1310-1315, 2009.
- 9) Sarles H, et al: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 6 : 6 : 688-698, 1961.
- 10) Nakano S, et al: Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. *Digestive Disease* 23 : 75-79, 1978.
- 11) Kawaguchi K, et al: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis : a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 22 : 387-395, 1991.
- 12) Yoshida K, et al: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40 : 1561-1568, 1995.
- 13) Hamano H, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344 : 732-738, 2001.
- 14) Stone JH, et al: IgG4-Related Disease : Recommendations for the Nomenclature of this Condition and its Individual Organ System Manifestations. *Arthritis & Rheumatism* 2012.
- 15) Deshpande V, et al: Consensus Statement on the Pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* in press, 2012.
- 16) Kamisawa T, et al: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38 : 982-984, 2003.
- 17) Okazaki K, et al: Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 46 : 277-288, 2011.
- 18) Takuma K, et al: Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr Opin Rheumatol* 23 : 80-87, 2011.
- 19) Okazaki K, et al: Recent advances in autoimmune pancreatitis : concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 43 : 409-418, 2008.
- 20) Fujinaga Y, et al: Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 76 : 228-238, 2010.
- 21) Masaki Y, et al: Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome : Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 63 : 1310-1315, 2009.
- 22) Dahlgren M, et al: Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62 : 1312-1318, 2010.
- 23) Kitagawa S, et al: Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 29 : 783-791, 2005.
- 24) Hamano H, et al: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359 : 1403-1404, 2002.
- 25) Zen Y, et al: Retroperitoneal fibrosis : a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 33 : 1833-1839, 2009.
- 26) Zen Y, et al: IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Human Pathology* 36 : 710-717, 2005.
- 27) Saeki T, et al: Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol* 11 : 168-173, 2007.
- 28) Saeki T, et al: Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 78 : 1016-1023, 2010.
- 29) Zen Y, et al: IgG4-related lung and pleural disease : a clinical

- copathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 33 : 1886-1893, 2009.
- 30) Inoue D, et al : Immunoglobulin G4-related lung disease : CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 251 : 260-270, 2009.
- 31) Umehara H, et al : Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* in press, 2011.
- 32) 厚生労働省難治性疾患対策事業奨励研究分野「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」班および「新規疾患I関IMの班 : IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. *日本内科学会誌* 101 : 795-804, 2012.
- 33) Sato Y, et al : IgG4-related disease : historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 60 : 247-258, 2010.
- 34) Masaki Y, et al : IgG4-related Diseases Including Mikulicz's Disease and Sclerosing Pancreatitis : Diagnostic Insights. *J Rheum* 37 : 2010.
- 35) Shimosegawa T, et al : International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 40 : 352-358, 2011.
- 36) Kawano M, et al : Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* Sep.7 [Epub ahead of print] : 615-626, 2011.
- 37) Kamisawa T, et al : IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 6 : 132-137, 2006.
- 38) Okazaki K, et al : Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011.
- 39) 川 茂幸, 川野充弘監修 : IgG4 関連疾患への誘い. 前田書店, 金沢, 2010.
- 40) 梅原久範, 他監修 : IgG4 関連疾患アトラス. 前田書店, 金沢, 2012.
- 41) Notohara K, et al : Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration : clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 27 : 1119-1127, 2003.
- 42) Zamboni G, et al : Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis : a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 445 : 552-563, 2004.
- 43) 岡崎和一 : 自己免疫性膵炎, IgG4 関連疾患アトラス. 梅原久範, 他監修. 前田書店, 金沢, 2012.
- 44) Saeki T, et al : Membranous nephropathy associated with IgG4-related systemic disease and without autoimmune pancreatitis. *Clin Nephrol* 2 : 173-178, 2009.
- 45) 川野充弘, 他 : IgG4 関連腎臓病診療指針. *日本腎臓学会誌* 53 : 1062-1073, 2011.
- 46) Yamamoto M, et al : Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 31 : 1-8, 2008.