

IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ報告

IgG4 関連腎臓病診療指針

Diagnostic Guideline for IgG4-related kidney disease

日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ

川野 充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
佐伯 敬子 長岡赤十字病院内科
中島 衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学
西 慎一 神戸大学大学院医学系研究科腎臓内科/腎・血液浄化センター
山口 裕 山口病理組織研究所
久野 敏 福岡大学医学部病理学
斉藤 喬雄(代表) 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学
山中 宣昭(顧問) 東京腎臓研究所

日本腎臓学会腎病理標準化委員会委員長

田口 尚 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学

日本腎臓学会理事長

榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・代謝内科学

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「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」主任研究者

梅原 久範 金沢医科大学血液免疫内科学

はじめに

IgG4 関連疾患は、膵外病変をもつ自己免疫性膵炎 (auto-immune pancreatitis: AIP) の症例経験を積み重ねていくなから誕生した新しい疾患概念である¹⁾。2001 年に信州大学の浜野らは、血清 IgG4 濃度高値が AIP 診断の非常に有用なマーカーになることを報告し²⁾、その翌年には AIP 患者の膵臓および後腹膜組織中に、多数の IgG4 陽性形質細胞が浸潤することを明らかにした³⁾。2003 年、都立駒込病院の神澤らは、AIP 患者では、膵臓以外にも膵臓周囲組織、胆管、胆嚢、肝臓の門脈域、胃粘膜、腸粘膜、唾液腺、リンパ節、骨髄に IgG4 陽性形質細胞が数多く浸潤していることを報告し、「systemic IgG4-related autoimmune disease」という疾患概念を提唱した⁴⁾。2004 年になり、AIP 患者に合併した尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis: TIN) の 2 症例が報告された^{5,6)}。これら 2 症例では、AIP 発見時もしくは経過中に腎機能低下があり、腎生検光顕組織

における間質の細胞浸潤や線維化とともに^{5,6)}、免疫染色で IgG4 陽性形質細胞が多数認められた⁶⁾。その後、AIP の全身精査中に画像診断で偶然に発見された腎機能低下のない腎病変^{7~9)}や、AIP がなく慢性硬化性涙腺炎、唾液腺炎に合併した IgG4 関連 TIN¹⁰⁾、さらに、膵病変や涙腺・唾液腺病変のないもの^{11~13)}や腎臓に限局した特異的な病変¹⁴⁾も報告されるようになった。

AIP として発見された病変は、血清中の IgG4 高値と組織中への IgG4 陽性形質細胞浸潤を共通所見とする全身疾患であり、古典的に Mikulicz 病として知られてきた病態ときわめて類似することが示された¹⁾。このことから、厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班では「IgG4 関連疾患」(IgG4-related disease: IgG4-RD) という新しい呼称が提唱され包括診断基準の作成が始まったが¹⁾、当初 AIP に関連して考えられた腎病変も、ここに示したようなさまざまな症例の報告により IgG4-RD に特異的な病態とされ、「IgG4 関連腎臓病」(IgG4-related kidney disease: IgG4-

RKD)と呼ばれるに至った。日本腎臓学会では、IgG4-RKDの病態解明のために、IgG4 関連腎臓病ワーキンググループが組織され、平成 22 年度から「IgG4 関連腎臓病の臨床病理学的特徴を明らかにするための多施設共同後方視的研究」を実施することになった。しかし、その後、国際的な研究活動の高まりに対して、一刻も早く診療指針を示すことが必要となり、IgG4-RKD 41 例の解析結果を基に、診断アルゴリズムと診断基準を英文にて作成し発表した¹⁵⁾。

本稿では、この 41 例の解析に関して報告し、IgG4-RKD を日本腎臓学会会員をはじめ国内の医療者に広く理解していただくために、診断のためのアルゴリズムと診断基準を診療指針として示す。

対象・方法

1. 対象

2004 年から 2011 年の間に、金沢大学附属病院、長岡赤十字病院、新潟大学医歯学総合病院、福岡大学病院、札幌医科大学附属病院で IgG4-RKD と診断された 41 例を対象とした。対照群として、血清の IgG4 濃度が測定されており IgG4-RD と臨床的に類似した経過を辿った 9 例を用いた。すなわち、Churg-Strauss 症候群 3 例、腎機能の低下した IgG4-RD で腎生検にて腎障害が他の原因によると判明している 2 例、TIN を合併した Sjögren 症候群 1 例、微小変化型ネフローゼ症候群 1 例、低補体血症を伴うアレルギー疾患 1 例、再発性多発軟骨炎 1 例である。IgG4-RKD の診断は、免疫染色を含めた腎生検所見、血清 IgG4 濃度、腎臓以外の膵臓や涙腺、唾液腺などの他臓器の合併、それらの臓器の免疫染色を含めた生検所見、画像診断による IgG4 関連疾患に特徴的な画像所見を加味して行い、最終的に IgG4 関連疾患の症例経験が豊富な主治医の決定に基づいた。本研究は、日本腎臓学会および各参加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・コンセントを得て行われた。

2. 臨床、検査所見の検討

膵臓、胆嚢・胆管、涙腺・唾液腺、肺、後腹膜、大動脈などの腎臓外の臓器病変について、臨床所見と画像診断の両方に関する情報をカルテより収集した。特に、IgG4-RKD の診断に至るきっかけ(発見の動機)は慎重に評価した。血液データは、血清クレアチニン値、血清 IgG 値、血清 IgG4 値、血清 IgE 値、血清補体価について検討した。尿所見については、すべての患者で、蛋白尿、血尿、尿沈渣について検討し、尿中 NAG、尿中 β_2 MG については可能

な限り収集した。

3. 画像所見

IgG4-RKD の診断において、CT による診断が非常に重要であり、とりわけ造影 CT により多くの情報を得ることができる。しかしながら、IgG4-RKD には、診断の過程ですでに腎機能が低下している症例があり、そのような症例では、単純 CT の所見を採用した。造影剤の使用が回避された場合、腎機能と不釣り合いな腎臓の腫大も所見として記した。MRI や FDG-PET、ガリウムシンチグラフィなど CT 以外の画像所見も、腎病変診断の補助的な手段として採用した。

4. 組織所見および免疫染色所見

腎生検は 41 例中 28 例で施行された。これら 28 例のブアン固定もしくはホルマリン固定による腎生検組織について、間質へのリンパ球・形質細胞浸潤の程度、線維化の程度、好酸球浸潤の有無、および糸球体病変を評価した。蛍光抗体法では、IgG、IgA、IgM、C3、C1q、フィブリノーゲンについて検討した。免疫染色は、抗ヒト IgG4 抗体 (Zymed Laboratories, San Francisco, CA, USA, or The Binding Site, Birmingham, UK) および抗ヒト IgG 抗体 (Dako, Glostrup, Denmark) もしくは抗ヒト CD138 抗体 (AbD Serotec, Oxford, UK) を用いて行った。

5. 診断アルゴリズムおよび診断基準

41 例の IgG4-RKD の詳細な解析を基に、診断に有用と考えられた共通する特徴を抽出した。過去の AIP 診断基準である 2006 年の岡崎らの診断基準¹⁶⁾や Chari らの診断基準¹⁷⁾を参考に、41 例より得られた解析結果を総合して IgG4-RKD の診断アルゴリズムと診断基準を作成した。

結果

1. IgG4-RKD の診断

表 1 に 41 症例の臨床的・組織学的特徴を示す。性別は男性 30 例、女性 11 例で平均年齢は 63.7 歳であった。41 例中の 8 例 (19.5%) は当初 IgG4-RD とは診断されておらず、4 例は腎機能の低下時に、2 例は画像診断による腎臓の異常所見を契機に、1 例は検尿異常を契機に IgG4-RKD と診断された。8 例中残りの 1 例は検尿異常を伴わない多発性関節炎であった。この症例では、高 IgG 血症と低補体血症があり、高齢発症全身性エリテマトーデスが疑われたが、腎生検にて診断された。一方、残りの 33 例 (80.5%) は、IgG4-RKD の診断の前に、IgG4-RD と診断された。このうち 20 例は、IgG4-RD の全身精査中に画像診断で偶然

表 1 41 症例の臨床的・組織学的特徴

	症例数/総数(%) または平均値±SD*
年齢(歳)	63.7±12.3*
男性数	30/41(73.2)
IgG4 関連腎臓病診断のきっかけ	
IgG4 関連疾患の経過中に診断	33/41(80.5)
IgG4 関連疾患の経過中に診断した場合の診断のきっかけ	
IgG4 関連疾患の全身精査中に偶然診断	20/33(60.6)
IgG4 関連疾患の経過中に腎機能低下で診断	13/33(39.4)
先行する IgG4 関連疾患がなく診断した場合の診断のきっかけ	
腎機能低下	4/8(50.0)
画像所見の異常	2/8(25.0)
検尿所見の異常	1/8(12.5)
検尿所見と血液検査所見	
蛋白尿	
3+	1/36(2.8)
2+	6/36(16.7)
1+	11/36(30.6)
±	3/36(8.3)
血尿	
3+	1/36(2.8)
2+	2/36(5.6)
1+	9/36(25.0)
±	3/36(8.3)
血清 Cr ≥ 1.0 mg/dL	24/41(58.5)
血清 Cr 値 (mg/dL)	1.7±1.5*
血清 IgG ≥ 1,800 mg/dL	37/41(90.2)
血清 IgG 値 (mg/dL)	3,467.4±1,658.2*
血清 IgG ≥ 3,000 mg/dL	21/41(51.2)
低補体血症	22/41(53.7)
血清 IgE ≥ 250 IU/mL	26/33(78.8)
血清 IgE 値 (IU/mL)	754.3±876.8*
血清 IgG4 > 135 mg/dL	41/41(100.0)
血清 IgG4 値 (mg/dL)	991.2±604.9*
画像所見(CT)	
造影剤使用あり	29/41(70.7)
腎実質の多発性造影不領域	19/29(65.5)
びまん性腎腫大(造影あり)	1/29(3.4)
びまん性腎腫大(造影なし)	2/12(16.7)
腎盂壁の肥厚性病変	6/41(14.6)
単発性腎腫瘍(hypovascular)	1/29(3.4)
組織所見	
尿細管間質病変	28/28(100.0)
糸球体病変	11/28(39.3)
腎以外の他臓器の病変	症例数(%)
膵臓	13(31.7)
唾液腺	29(70.7)
涙腺	12(29.3)
肺	12(29.3)
リンパ節	17(42.5)
後腹膜	4(9.8)
前立腺	3(7.3)
動脈周囲	2(4.9)
乳腺, 肝臓, 神経, 甲状腺, 腹膜, 胆管, 関節	各 1(2.4)

腎病変が発見された。その他の 13 例は, IgG4-RD の経過中, 腎機能が低下したため精査した結果, 最終的に IgG4-RKD と診断するに至った。

2. 血液免疫学的所見・血清クレアチニン値

平均血清 IgG 値は 3,467.4 mg/dL で, 37 例(90.2%)は 1,800 mg/dL 以上の高 IgG 血症であり, このうち 21 例(51.2%)は 3,000 mg/dL 以上であったが, 蛋白電気泳動ではポリクローナル像を示した。平均血清 IgG4 値は 991.2 mg/dL であり, 全例が IgG4 関連疾患の基準である 135 mg/dL を超えた。低補体血症は 22 例(53.7%)に認められ, そのうち 16 例では C3, C4, CH50 のすべてが低下していたが, 残りの 6 例中 2 例では C3 と CH50 のみに低下があり, 1 例では C3 と C4 が低下した。さらに, 1 例が C3 のみの低下を, 2 例が C4 のみの低下を示した。血清 IgE 値は 33 例で測定されており, 平均値は 754.3 U/mL であったが, 26 例(78.8%)が 250 U/mL 以上の高値を示した。血清クレアチニン(Cr)値の平均値は 1.7 mg/dL であり, 24 例が 1.0 mg/dL 以上であった。

3. 画像所見

CT は全例で行われたが, 造影 CT は 29 例に施行された。41 例中, 造影 CT が行われた 2 例を含む 12 例で特別な異常所見は認められなかった。造影 CT で最も高頻度な所見は両側性の多発性造影不良域(図 1a)であり, 19 例に認められた(全体の 46.3%, 造影 CT を受けた症例のうち 65.5%)。造影されなかった 12 例のうち, 2 例で両側のびまん性腎腫大(図 1b)が認められた。また, 造影 CT が施行された症例でも 1 例では, 両側のびまん性腎腫大のみが異常所見であった。造影 CT された 6 例で, 内腔面の凹凸不整を伴わないびまん性腎盂壁肥厚が認められた(図 1d)。この所見は, IgG4 関連疾患の全身精査中に偶然発見されることが多かった。造影 CT が行われた残りの 1 例では, 単発性腎腫瘍(hypovascular)(図 1c)が認められた。

4. 組織所見

腎生検は, 腎実質病変のある 37 例中 28 例(75.7%)で施行された。これらすべての症例で間質に著明なリンパ球・形質細胞浸潤が認められたが(図 2a), このうち 27 例に線維化があり, 残りの 1 例では線維化に乏しかった。これらの症例における, リンパ球・形質細胞を取り囲む境界明瞭な線維化は特異的であり, IgG4-RD 以外の間質性腎炎や糸球体障害に伴う間質病変の線維化とは明らかに異なっていた。この所見は自己免疫性膵炎に認められる storiform fibrosis にきわめて類似しており^{18,19)}, その独特の形状から, 山口ら²⁰⁾は「bird's eye pattern」と命名した(図 2b)。い

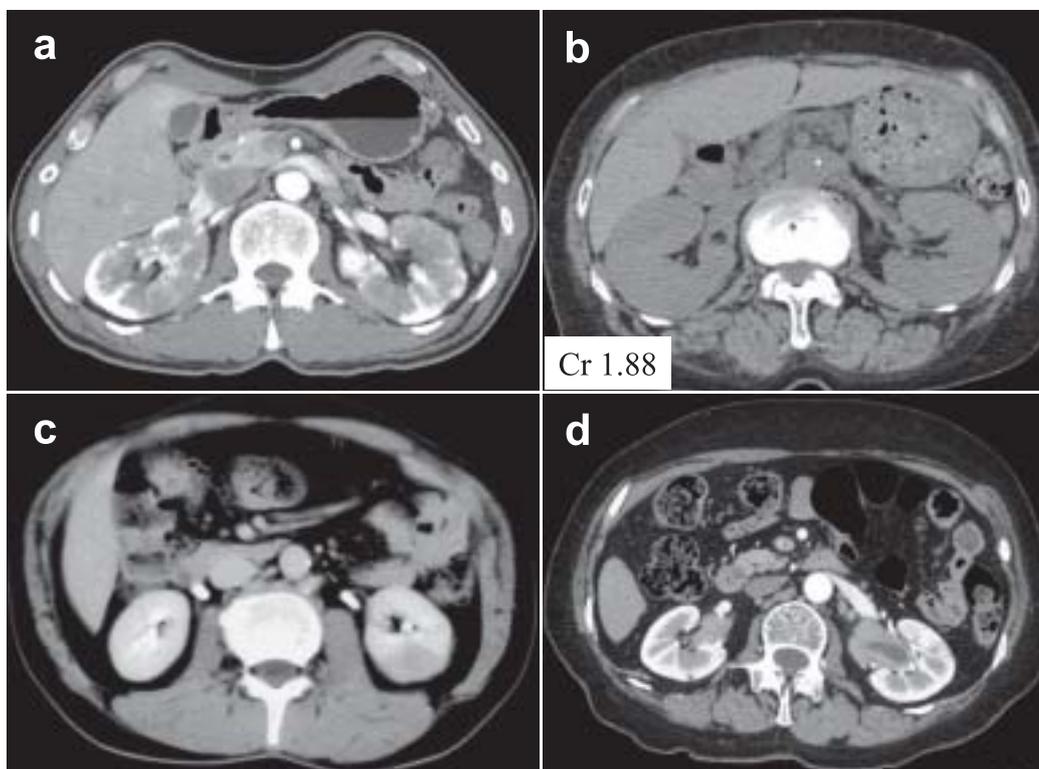


図 1 特徴的な腎の画像所見(CT)

a : 腎実質の多発性造影不良域, b : びまん性腎腫大, c : 単発性腎腫瘍(hypovascular), d : 内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚性病変

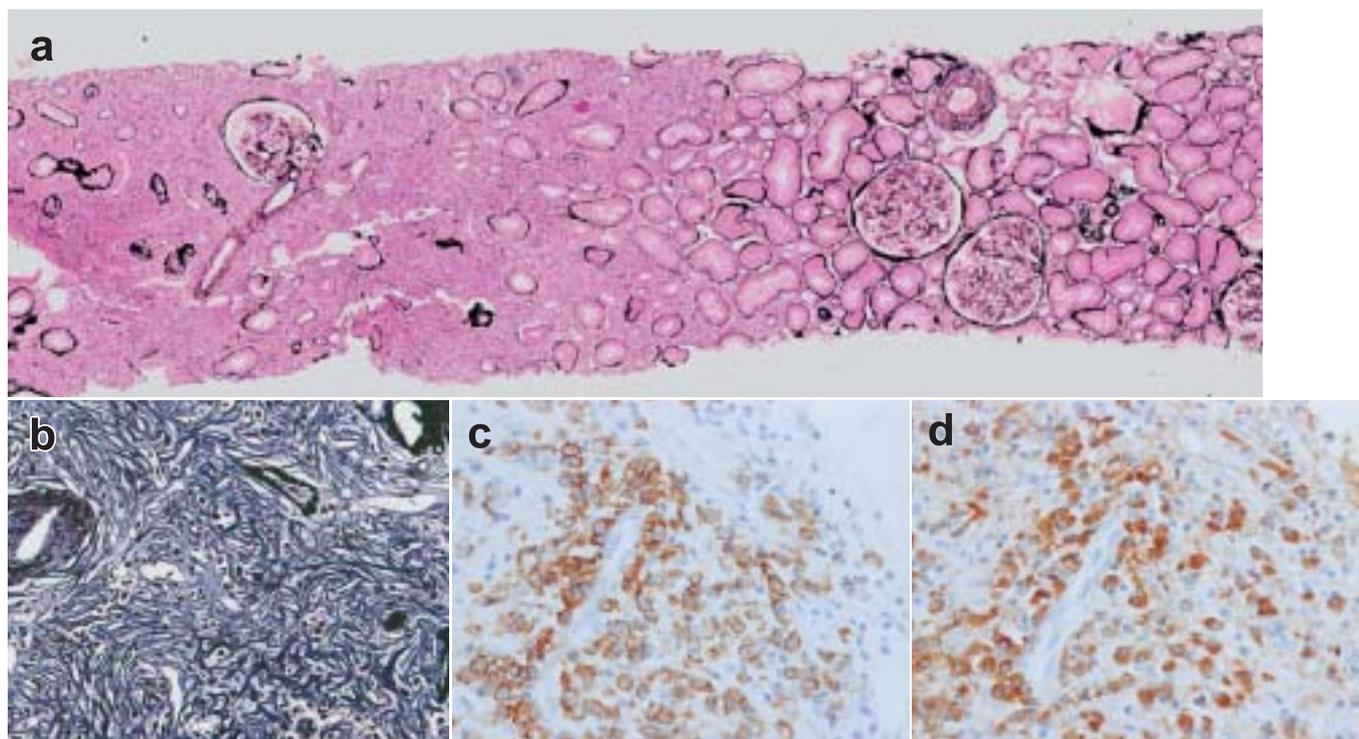


図 2 特徴的な腎の組織所見

a : 著明なリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を伴う間質性腎炎(病変部と非病変部の境界が明瞭, PAM 染色, $\times 40$), b : 特徴的な線維化(storiform fibrosis, PAM 染色, $\times 100$), c, d : 著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤(c : CD138 染色, $\times 400$, d : IgG4 染色, $\times 400$)

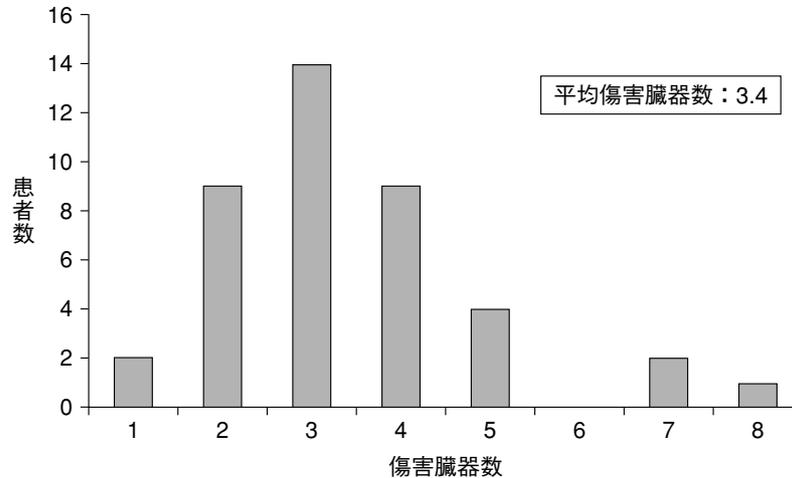


図 3 IgG4 関連腎臓病患者の臓器病変数の分布 (平均傷害臓器数 3.4)

れの症例でも、免疫染色により、間質浸潤細胞に多数の IgG や IgG4 陽性形質細胞が同定され、その IgG4/IgG 陽性細胞比は 40 %を超えていた(図 2c, d)。一方、糸球体病変も 11 例(39.3 %)に認められたが、その内訳は、膜性腎症 3 例、Henoch-Schönlein 紫斑病 2 例、IgA 腎症 2 例、巣状分節性管内増殖性糸球体腎炎 2 例、膜性増殖性糸球体腎炎 1 例、メサングウム増殖性腎炎 1 例であった。

5. 腎臓以外の他臓器病変

IgG4-RD では、全身の臓器に病変を認めることが特徴的である。検討した 41 例では、39 例に腎臓以外の臓器で病変が認められ、2 例のみ病変は腎臓に限局した。傷害臓器数は平均 3.4 であり、8 臓器に病変を認める症例もあった(図 3)。腎臓以外に最も高頻度に病変を示したのは唾液腺であり 29 例(70.7 %)に認められた。その他、リンパ節病変が 17 例(42.5 %)、AIP が 13 例(31.7 %)、涙腺病変と肺病変がそれぞれ 12 例(29.3 %)に認められた。また、後腹膜線維症が 4 例(9.8 %)、前立腺病変が 3 例(7.3 %)、大動脈周囲病変が 2 例(4.9 %)にあり、乳腺、肝臓、神経、甲状腺、腹膜、胆管、関節の病変を有する症例はそれぞれ 1 例であった。

6. ステロイドに対する反応性

38 例がステロイドにより治療された。このうち、35 例は良好な反応を示したが、腎機能が低下した残りの 3 症例のうちの 1 例は血液透析導入となり、2 例では血清 Cr 値が正常化しなかった。

7. 診断アルゴリズム

これまで述べてきた 41 例の解析結果と蓄積された症例報告の検討を基にアルゴリズムを作成した(図 4)。一般検

尿もしくは尿細管障害マーカーの異常、画像所見異常、腎機能低下など、腎障害を示す所見は 41 例中 40 例(97.6 %)で認められた。また、高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症などの免疫異常を示した症例もやはり 41 例中 40 例(97.6 %)であった。血清 IgG 値が正常であった 4 症例中 3 症例で血清 IgE が高値であったが、血清補体値は正常であった。したがって、アルゴリズムの最初のステップとして、「高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを満たし、一般検尿もしくは尿細管障害マーカー異常、画像所見異常、腎機能低下のいずれかを有する腎障害の存在」を選択することとした。しかし、このような所見のうち、低補体血症は全身性エリテマトーデスやクリオグロブリン血症でも認められることから、次のステップでこれらを除外した。同様に、Wegener 肉芽腫症や Churg-Strauss 症候群のような血管炎でも IgG4-RD と類似の IgG4 陽性形質細胞の浸潤が報告されていることから^{21,22)}、これらの疾患もその診断基準に合致する場合には除外した(表 2, 補足説明)。第 3 のステップは高 IgG4 血症の確認で、血清 IgG4 濃度が 135 mg/dL 以上の値は、IgG4-RD に共通の基準である。そのうえで IgG4-RKD に特徴的な画像所見の有無(図 1)、および腎生検における病理所見が診断上きわめて重要である。IgG4-RD に共通した病理所見である、IgG4/IgG 陽性細胞比 40 %以上、あるいは IgG4 陽性細胞 10/high power field (hpf) 以上の IgG4 陽性細胞を主体とする腎間質への形質細胞浸潤は IgG4-RKD の診断でも採用することとなった。腎生検が施行されていない場合、画像所見によって悪性リンパ腫、尿路上皮癌、腎梗塞、腎盂腎炎や、稀に Wegener 肉芽腫症^{23,24)}やサルコイドーシス²⁵⁾、癌の転移と

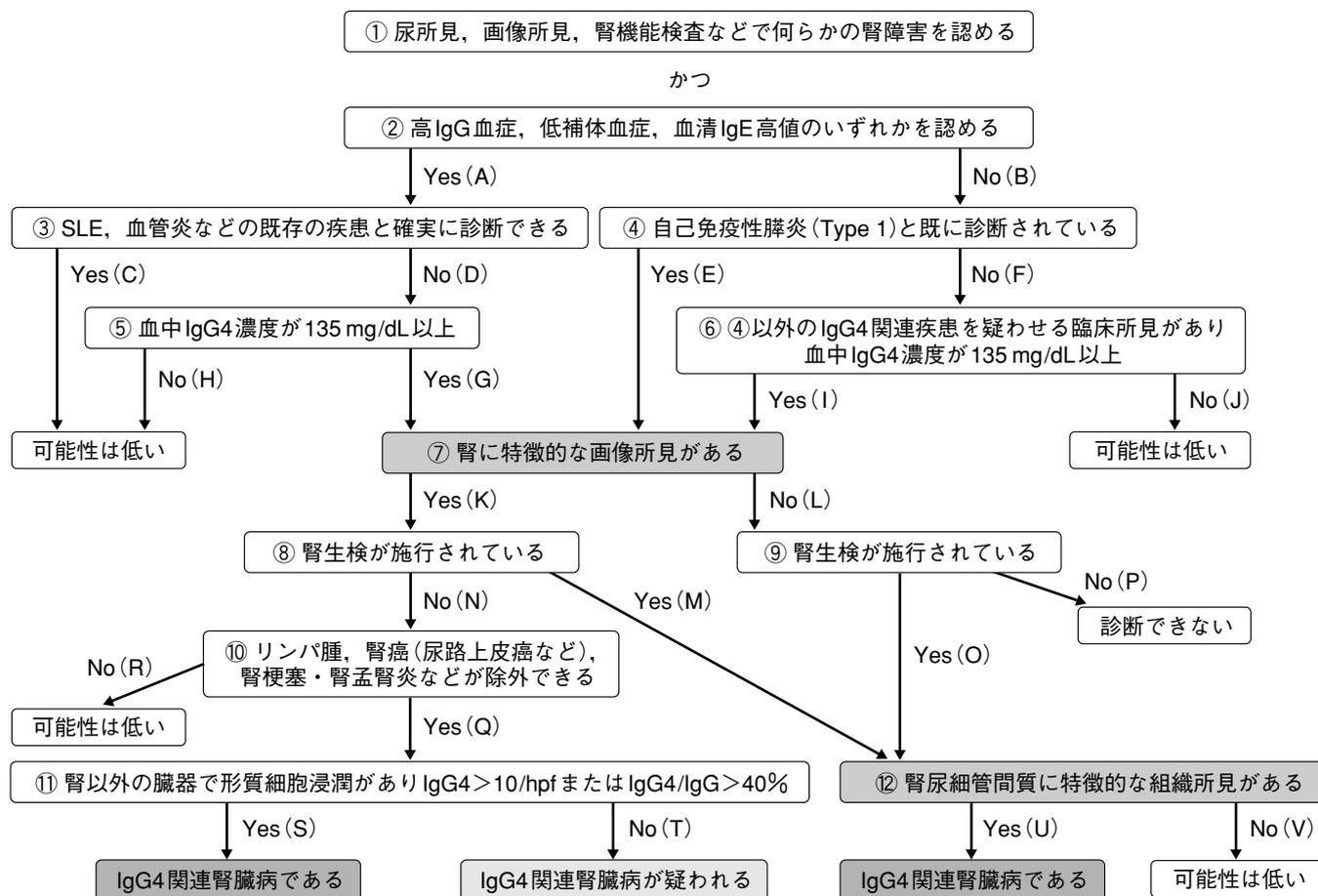


図 4 IgG4 関連腎臓病診断のためのアルゴリズム

表 2 IgG4 関連腎臓病診断のためのアルゴリズム—付記—

1. IgG4 関連腎臓病は、腎実質病変、腎盂病変を対象とする。
2. ①の尿所見には蛋白尿、血尿のほかにも NAG 高値、 β_2 ミクログロブリン高値、 α_1 ミクログロブリン高値を含む。
3. ②高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症の少なくともどれか 1 つを認める。
4. ③の鑑別すべき既知の疾患には全身性エリテマトーデス (SLE)、血管炎 (Churg-Strauss 症候群、Wegener 肉芽腫症)、クリオグロブリン血症があげられる。ただし、診断基準を満たした場合でも完全に IgG4 関連疾患が否定されるわけではなく、非典型例では血清 IgG4 濃度を測定することが望ましい。
5. ④の自己免疫性膵炎は、過去に報告された診断基準に基づいて診断される。
6. ⑥の④以外の IgG4 関連疾患を示唆する所見として、胆管病変 (硬化性胆管炎)、肺病変 (間質性肺炎、炎症性偽腫瘍)、後腹膜病変 (後腹膜線維症)、大動脈 (周囲) 病変 (炎症性大動脈瘤)、リンパ節病変 (肺門・縦隔リンパ節腫大)、涙腺・唾液腺病変 (慢性硬化性涙腺炎、慢性硬化性唾液腺炎)、肝臓病変 (炎症性偽腫瘍) がある。
7. ⑦腎に特徴的な画像所見がある。(原則として造影 CT で評価するが、造影剤使用可能かどうかは腎機能を十分に配慮して決める。) a. 腎実質の多発性造影不良域、b. びまん性の腎腫大、c. 単発性腎腫瘍 (hypovascular)、d. 内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚性病変
8. ⑩類似の画像所見を呈し除外すべき疾患として、悪性リンパ腫、腎癌 (尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎の除外が必要である。特に悪性腫瘍との鑑別には細心の注意を払う。(稀に Wegener 肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移などでも類似の画像を呈することがある。)
9. ⑫腎尿細管間質に特徴的な組織所見がある。
 - a. 著明なリンパ球と形質細胞の浸潤
(ただし IgG4 陽性形質細胞は IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上あるいは 10/hpf を超える。)
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化
 - c. その他の役立つ所見：
肯定的な所見：腎被膜を越える病変、好酸球浸潤、境界明瞭な病変、高度の線維化
否定的な所見：壊死性血管炎、肉芽腫性病変、好中球浸潤、高度の尿細管炎

丸囲み番号はアルゴリズム (図 4) の番号に対応する。

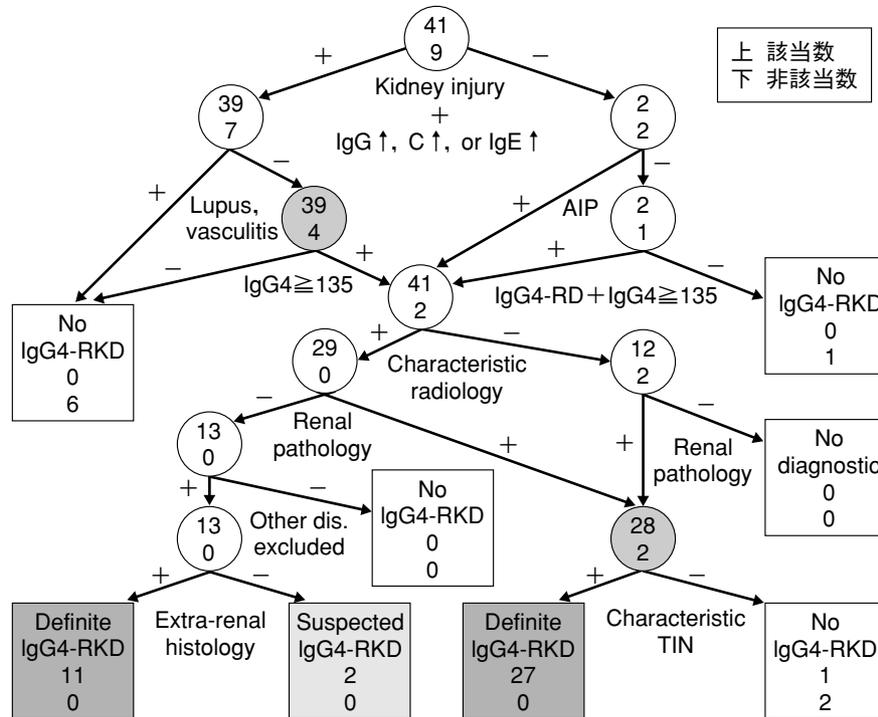


図 5 IgG4 関連腎臓病 41 例と対照群 9 例を対象としたアルゴリズムの実践

の鑑別も必要である。これらの可能性が少なく、腎外組織の病理所見が得られていれば、前述の IgG4/IgG 細胞比 40 %以上、あるいは IgG4 陽性の浸潤形質細胞数 10/hpf 以上の形質細胞浸潤によって IgG4-RKD と診断した。一方、腎外病変の病理所見が得られない場合には IgG4-RKD 疑いとした。また、典型的な画像所見がない場合でも、腎病理所見で前述の条件を満たす著しい IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う TIN の場合、IgG4-RKD と診断した。さらに、間質性腎病変を伴った IgG4-RD 以外の疾患との比較検討から、免疫染色を支持する肯定的な光顕所見として、(1) 腎被膜を越える病変、(2) 好酸球浸潤、(3) 病変部と非病変部の境界明瞭所見、(4) 高度の線維化の 4 項目、否定的な所見として、(1) 壊死性血管炎、(2) 肉芽腫性病変、(3) 好中球浸潤、(4) 高度の尿管管炎の 4 項目をあげた。実際の臨床の現場では、IgG4-RKD は IgG4-RD の精査中に偶然発見されることも多いため、アルゴリズムにこれに対応する経路を挿入した(図 4 アルゴリズム④、⑥)。このアルゴリズムを使って 41 症例を検討したところ、38 例(92.7 %)は IgG4-RKD と診断され、2 例は IgG4-RKD 疑いと診断された(図 5)。一方、対照群 9 例のすべてで IgG4-RKD は否定された。

表 3 IgG4 関連腎臓病 (IgG4-related kidney disease) 診断基準

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、単発性腎腫瘍(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/hpf を超える。
 - 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 を超える。
- 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

付記 :

1. 临床上鑑別を要する疾患をあげる。Wegener 肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、extramedullary plasmacytoma など
2. 画像診断において鑑別を要する疾患をあげる。悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎(稀に Wegener 肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移など)
3. 診断のためのアルゴリズムで疑いとなる症例(図 4)は診断基準では、正確診断もしくは疑診群に分類される。

8. 診断基準

診断アルゴリズムの結果と自己免疫性膵炎の診断基準を参考にして IgG4-RKD の診断基準を作成した(表 3)。この診断基準を使って 41 例を検討したところ、39 例(95.1%)は確定診断群(definite)、1 例は準確定診断群(probable)、1 例は疑診群(possible)に合致した。

考 察

IgG4-RD は、AIP の疾患概念から発展して確立された新しい全身疾患である¹⁾。IgG4-RKD も同様に腎臓病学のなかの新しい疾患概念である^{13,20)}。2004 年より AIP の膵外病変として報告されてきた IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う TIN は、IgG4-RD という大きな疾患概念のなかで、IgG4-RD の膵臓病変である AIP と並列に並ぶ腎臓病変として認識されつつある^{5~14,26~31)}。本疾患はステロイド治療が非常に有効であるという特徴があるが、診断が遅れた場合、透析に至った症例報告もある³²⁾。また、典型的な膵病変や涙腺・唾液腺病変を伴わない早期診断の困難な症例にも遭遇する^{11~14)}。そこで、日本腎臓学会内に組織されたワーキンググループでは IgG4-RD の腎病変を IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)と命名し、早期診断のための診断アルゴリズムと診断基準の作成に着手した。

IgG4-RD は、中高年の男性に好発し、喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患を伴うことが多い^{1,33)}。抗核抗体陽性やリウマトイド因子陽性の症例は時々認められるが、疾患特異抗体が陽性であることは稀で、Sjögren 症候群などの自己免疫性疾患と合併することはほとんどない^{1,33)}。他臓器を冒す全身疾患の形態をとることが多いが、発症の仕方は同時性であることも異時性であることもあり、さらに、単一臓器だけを冒すこともあり注意が必要である。びまん性もしくは限局性に腫大、腫瘤、結節もしくは壁肥厚を呈するという特徴があり、臨床症状に乏しい症例も多い^{1,33)}。

IgG4-RKD を診断するうえで、他の TIN と異なる非常に有用な所見は、画像診断、特に造影 CT による特徴的な所見である^{34~38)}。高橋ら³⁴⁾は AIP の腎病変を放射線科の立場から詳細に検討し、small peripheral cortical nodules, round or wedge-shaped lesions, diffuse irregular patchy involvement などのいずれも造影不良を呈する病変に分類した。これらはいずれも両側もしくは片側の腎臓の多発性病変で、境界が明瞭か不明瞭か、形状が類円形か楔状かなどの違いはあるが、本質的には、多発性造影不良域としてまとめることが

可能と考えられる。今回のわれわれの検討では、41 例中 19 例(46.3%)がこの画像的特徴を有していた。一方で、IgG4-RKD は、発見された際にすでに腎機能が低下しており、造影 CT が施行できない場合も少なくない。このような場合、腎機能に不釣り合いな両側のびまん性腎種大が重要な画像的特徴であった。さらに、非常に稀ではあるが、腎腫瘍と間違えやすい単発性の腎腫瘍が報告されている¹⁴⁾。これらは hypovascular な特徴があり、悪性腫瘍との鑑別が非常に重要である。最後に、腎盂病変としては内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚があげられる。これは、尿路上皮癌との鑑別が重要である^{34,36~38)}。

検査所見の特徴は、高ガンマグロブリン血症もしくは高 IgG 血症、高 IgE 血症、低補体血症であり、われわれの検討では、それぞれの陽性率は 90.2%、78.8%、53.7%であった。また、好酸球増多もしばしば報告されている。検尿所見は、膜性腎症などの糸球体病変を伴うものを除いて一般に軽微であるものの、一部の症例で尿中の NAG や β_2 MG 高値が報告されている¹³⁾。腎機能は正常なものから腎不全に至るものまでさまざまであるが、われわれの検討では、血清 Cr 値が増加している症例は 58.5%に認められた。したがって、「高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを満たし、検尿異常もしくは尿のマーカー異常、画像所見異常、腎機能低下のいずれかを有する腎障害の存在」が IgG4-RKD 発見の第一歩として重要と考えられた。

しかし、低補体血症や高 IgG 血症は SLE に特徴的な所見であり、また、低補体血症を伴った腎障害はクリオグロブリン血症の特徴でもあることから、これらの疾患の鑑別が重要である。同様に Churg-Strauss 症候群や Wegener 肉芽腫症は、腎臓の間質に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることが報告されており^{21,22)}、やはり鑑別が必要であると考えられた。

IgG4-RD の診断のなかで最も重要な血液免疫学的所見は高 IgG4 血症であるが、IgG4-RD の代表である AIP の 8~23%で血清 IgG4 は正常と報告されている^{39~41)}。これを踏まえれば、高 IgG4 血症は必ずしも IgG4-RKD 診断の必要条件ではない。しかし、われわれの症例では全例で血清 IgG4 高値であり、血清 IgG4 正常例での診断は慎重でなければならない。そこで、特異度を高めるために今回のアルゴリズムおよび診断基準では高 IgG4 血症を必須項目とした。高 IgG4 血症を必須項目としたことが、本診断基準の感度を下げるかどうかの検討は、今後の課題である。

IgG4-RD では、その診断に病理所見が非常に重要であり、HE 染色における線維化を伴った高度なリンパ球・形

質細胞浸潤と閉塞性静脈炎が特徴的である^{18,19)}。これらの組織所見のうち、閉塞性静脈炎は腎臓の病理標本ではほとんど認められなかった。一方、最も重要な所見として免疫染色による著しい IgG4 陽性形質細胞の浸潤がある^{1,17)}。多くの論文では IgG4/IgG 陽性形質細胞比 $>40\%$ ²⁰⁾、もしくは臓器浸潤 IgG4 陽性形質細胞 $>10/\text{hpf}$ ¹⁷⁾が診断基準として提唱されている。Mikulicz 病と類似の臨床像をもつ Sjögren 症候群では、IgG4 陽性形質細胞浸潤をほとんど認めないことから、この病理所見は IgG4 の血中濃度と並んで両者の鑑別に非常に重要である^{33,42)}。しかし、最近の報告では IgG4 陽性形質細胞浸潤の特異度は必ずしも高くなく、関節リウマチの滑膜や口腔内の炎症性病変、ある種の皮膚病変でも IgG4 陽性形質細胞の多数の浸潤が認められたと報告されている⁴³⁾。また、腎臓でも、血管炎や一部の特発性尿細管間質性腎炎、糖尿病性腎症に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められたと報告されている²¹⁾。したがって、今回およびこれまでの検討を総合して、IgG4 陽性形質細胞浸潤に加え、IgG4-RKD を支持する所見と否定する所見をそれぞれ 4 項目示した(表 2)。

尿管間質病変に比し、その意義はいまだ明らかではないが、膜性腎症をはじめとしてさまざまな糸球体病変が IgG4-RKD に併発することが報告されている^{13,29,30,44,45)}。本研究でも膜性腎症の 3 例のほか、Henoch-Schönlein 紫斑病、IgA 腎症、巣状分節性管内増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、メサングウム増殖性腎炎などのさまざまな糸球体病変が 39.3%に認められた。抗体として IgG4 の重要性が注目されている膜性腎症の頻度が高いことはきわめて興味深い。病因論的に糸球体病変と尿管間質病変が共通したメカニズムによるかどうかは不明であり^{44,45)}、今後の検討課題である。

2011 年になり、Mayo Clinic のグループより IgG4 関連 TIN の診断基準が提唱された⁴⁶⁾。これは、35 例の IgG4 関連 TIN を解析して作成された診断基準である。間質に多数の形質細胞浸潤を認め、それらについて IgG4 免疫染色がなされた 175 例を対照として比較検討された。その結果、壊死性半月体形成性糸球体腎炎を除くと感度 100%、特異度 92%で IgG4 免疫染色の有用性が示され、われわれの結果と同様、10/hpf 以上の IgG4 陽性細胞を含む形質細胞が豊富な TIN が必要条件とされた。この病理所見に、特徴的画像所見、血液免疫学的所見(血清 IgG 高値もしくは血清 IgG4 高値)、IgG4-RD にみられる他臓器病変のどれか一つがあれば IgG4 関連 TIN と診断している。この診断基準では、われわれの 41 例でも腎生検を施行しえた 28 例すべて

について、IgG4 関連 TIN と診断できる。ただ、この診断基準は、腎病理所見における TIN を主体とした診断基準であり、それ以外の基準は緩やかで、糸球体障害については触れられていない。確かに、特異的な TIN の所見は IgG4-RKD の中心となるものである。しかし、IgG4-RKD についてはまだ研究途上であり、その本質がまだ明らかとは言えない現在、われわれが定めたように、準確定診断例や疑診例などを含め、より広い範囲で IgG4-RKD を捉える必要があると思われる。

日常臨床で IgG4-RKD の診断基準を使用する利点は、早期に診断を確定し治療が行える点である。ステロイド治療が奏効することは今回の症例の検討でも明らかであったが、今後、診断基準の作成により治療方針を明確にすることも可能であると考えられる。また、腎限局型の IgG4 関連疾患を早期に診断できる可能性が高まり、腫瘍などとの鑑別を確実にできる点もあげられる。われわれの検討では 2 症例が腎限局型であり、Mayo Clinic の症例⁴⁶⁾では 6 例が腎限局型であった。しかし、腎病変を持つ症例は、すべての症例で IgG4-RD の腎外病変をもっていたという報告⁴⁷⁾もあり、腎限局型の診断には注意深い鑑別診断が重要と考えられる。

IgG4-RD の機序については、自己免疫やアレルギーとの関連が考えられているが、不明な点が少なくない。しかし、Th2 および制御性 T 細胞応答系がかかわるとの研究が注目されており^{48~50)}、IgG4-RKD に関してもその点を示唆する報告がなされている⁵¹⁾。診療指針の確立とともに、それらの研究が発展することを期待したい。

おわりに

今回作成した IgG4-RKD 診断のためのアルゴリズムと診断基準は、その疾患概念を明らかにし、特発性 TIN と考えられていた症例のなかから IgG4-RKD を見出すための有用なツールになるものと期待される。またわが国では、症例報告だけでなく、IgG4-RKD の病態に関する基礎および臨床研究が相次いで報告されているが、その更なる発展にも寄与できると思われる。しかし、アルゴリズムと診断基準の妥当性を新たな症例を用いて検証していく必要がある。そのためには、引き続き行われている日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループにおける「IgG4 関連腎臓病の臨床病理学的特徴を明らかにするための多施設共同後方視的研究」へ多くの症例を登録いただくことをお願いしたい。

謝 辞

本診療指針の作成にあたっては、井上大先生(富山県立中央病院放射線科)、野村英樹先生(金沢大学附属病院総合診療部・総合心療内科)、高橋裕樹先生(札幌医科大学第一内科)、山本元久先生(札幌医科大学第一内科)の多大なるご協力をいただいた。また、作成の過程において、湯村和子先生(自治医科大学腎臓内科)、浜野英明先生(信州大学医学部附属病院医療情報部)、宮城徹先生(富山県立中央病院泌尿器科)から貴重なご助言をいただいた。諸先生に深く感謝する。また、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「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(主任研究者梅原久範教授)のご援助にも感謝する。

文 献

- 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* 2011 [Epub ahead of print]
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 732-738.
- Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002 ; 359 : 1403-1404.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 982-984.
- Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, Sonomura K, Umemura S, Kishimoto N, Nose A, Tokoro T, Kijima Y, Yamahara H, Nagata T, Masaki H, Umeda Y, Okazaki K, Iwasaka T. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : e18-25.
- Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 474-476.
- Rudmik L, Trpkov K, Nash C, Kinnear S, Falck V, Dushinski J, Dixon E. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumours. *CMAJ* 2006 ; 175 : 367-369.
- Nakamura H, Wada H, Origuchi T, Kawakami A, Taura N, Aramaki T, Fujikawa K, Iwanaga N, Izumi Y, Aratake K, Ida H, Taguchi T, Irie J, Akiyama M, Mizokami A, Tsutsumi T, Eguchi K. A case of IgG4-related autoimmune disease with multiple organ involvement. *Scand J Rheumatol* 2006 ; 35 : 69-71.
- Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Colvin B, Lauwers GY. Autoimmune pancreatitis : a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 : 1537-1545.
- Shimoyama K, Ogawa N, Sawaki T, Karasawa H, Masaki Y, Kawabata H, Fukushima T, Wano Y, Hirose Y, Umehara H. A case of Mikulicz's disease complicated with interstitial nephritis successfully treated by high-dose corticosteroid. *Mod Rheumatol* 2006 ; 16 : 176-182.
- Tsubata Y, Akiyama F, Oya T, Ajiro J, Saeki T, Nishi S, Narita I. IgG4-related chronic tubulointerstitial nephritis without autoimmune pancreatitis and the time course of renal function. *Intern Med* 2010 ; 49 : 1593-1598.
- Kim F, Yamada K, Inoue D, Nakajima K, Mizushima I, Kakuchi Y, Fujii H, Narumi K, Matsumura M, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. IgG4-related tubulointerstitial nephritis and hepatic inflammatory pseudotumor without hypocomplementemia. *Intern Med* 2011 ; 50 : 1239-1244.
- Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki M, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubata Y, Takata T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Miyazaki K, Masaki Y, Umehara H, Sugai S, Narita I. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1016-1023.
- Shoji S, Nakano M, Usui Y. IgG4-related inflammatory pseudotumor of the kidney. *Int J Urol* 2010 ; 17 : 389-390.
- 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.
- Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriyama S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis : revised proposal. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 626-631.
- Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis : the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 1010-1016.
- Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis : the Honolulu consensus document. *Pancreatol* 2010 ; 10 : 664-672.
- Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, Khosroshahi A, Stone JH, Lauwers GY. Subclassification of autoimmune pancreatitis : a histologic classification with clinical

- cal significance. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 26-35.
20. Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, Yamanaka N, Kawano M, Nagata M. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Hum Pathol* 2011[Epub ahead of print]
 21. Houghton DC, Troxell ML. An abundance of IgG4⁺ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Pathol*[Epub ahead of print]
 22. Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, Tabeya T, Ohara M, Naishiro Y, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 2010 ; 49 : 1365-1370.
 23. Krambeck AE, Miller DV, Blute ML. Wegener's granulomatosis presenting as renal mass : a case for nephron-sparing surgery. *Urology* 2005 ; 65 : 798.
 24. Roussou M, Dimopoulos SK, Dimopoulos MA, Anastasiou-Nana MI. Wegener's granulomatosis presenting as a renal mass. *Urology* 2008 ; 71 : 547 e1-2.
 25. Mizunoe S, Yamasaki T, Tokimatsu I, Kushima H, Matsunaga N, Hashinaga K, Miyazaki Y, Komatsu E, Kadota J. Sarcoidosis associated with renal masses on computed tomography. *Intern Med* 2006 ; 45 : 279-282.
 26. Murashima M, Tomaszewski J, Glickman JD. Chronic tubulointerstitial nephritis presenting as multiple renal nodules and pancreatic insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : e7-10.
 27. Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, Collins AB, Selig MK, Lauwers GY, Barisoni L, Colvin RB. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 1586-1597.
 28. Yoneda K, Murata K, Katayama K, Ishikawa E, Fuke H, Yamamoto N, Ito K, Shiraki K, Nomura S. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related autoimmune disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 455-462.
 29. Morimoto J, Hasegawa Y, Fukushima H, Uesugi N, Hisano S, Saito T, Kaneoka H. Membranoproliferative glomerulonephritis-like glomerular disease and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2009 ; 48 : 157-162.
 30. Saeki T, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Nishi S. Membranous nephropathy associated with IgG4-related systemic disease and without autoimmune pancreatitis. *Clin Nephrol* 2009 ; 71 : 173-178.
 31. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Takahashi S, Joh T. Autoimmune pancreatitis associated with various extra-pancreatic lesions during a long-term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy. *Intern Med* 2009 ; 48 : 2003-2007.
 32. 才田 優, 本間則行, 濱 ひとみ, 上野光博, 今井直史, 西 慎一, 下条文武. 自己免疫性膵炎の治療後, 腎機能障害が進行した IgG4 関連尿細管間質性腎炎の 1 例. *日腎会誌* 2010 ; 52 : 73-79.
 33. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Sugiyama E, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tsubota K, Eguchi K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1310-1315.
 34. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis : CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007 ; 242 : 791-801.
 35. Khalili K, Doyle DJ, Chawla TP, Hanbidge E. Renal cortical lesions in patients with autoimmune pancreatitis : a clue to differentiation from pancreatic malignancy. *Eur J Radiol* 2008 ; 67 : 329-335.
 36. Sohn JH, Byun JH, Yoon SE, Choi EK, Park SH, Kim MH, Lee MG. Abdominal extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis : radiological findings and changes after therapy. *Eur J Radiol* 2008 ; 67 : 497-507.
 37. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 2009 ; 76 : 228-238.
 38. Triantopoulou C, Malachias G, Maniatis P, Anastopoulos J, Siafas I, Papailiou J. Renal lesions associated with autoimmune pancreatitis : CT findings. *Acta Radiol* 2010 ; 51 : 702-707.
 39. 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 の解説 3. 血清学的診断. *膵臓* 2007 ; 22 : 641-645.
 40. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 7 : 401-409.
 41. Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang HP, Lee TC, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas* 2011 ; 40 : 200-205.
 42. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 2004 ; 33 : 432-433.
 43. 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 ; 64 : 237-243.
 44. Fervenza FC, Downer G, Beck LH Jr, Sethi S. IgG4-related tubulointerstitial nephritis with membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 320-324.

45. Cravedi P, Abbate M, Gagliardini E, Galbusera M, Buelli S, Sabadini E, Marasa M, Beck LH Jr, Salant DJ, Benigni A, D'Agati V, Remuzzi G. Membranous nephropathy associated with IgG4-related disease. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 272-275.
46. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, Bhalodia A, Sohani AR, Zhang L, Chari S, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 343-352.
47. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease : a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 1812-1819.
48. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, M. Takahira H, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007 ; 45 : 1538-1546.
49. 全 陽, 中沼安二. IgG4 関連疾患におけるサイトカイン発現と制御性 T 細胞の動態. 川茂幸, 川野充弘(編)IgG4 関連疾患への誘いー IgG4 関連疾患モノグラフー. 金沢 : 前田書店, 2010 : 93-97.
50. Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Maehara T, Shinozaki S, Kubo Y, Nakamura S. Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum* 2011 [Epub ahead of print]
51. Nakashima H, Miyake K, Moriyama M, Tanaka A, Watanabe M, Abe Y, Sato H, Nakamura S, Saito T. An amplification of IL-10 and TGF-beta in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2010 ; 73 : 385-391.