

顎下腺病変と自己免疫性膵炎を発症した IgG4関連疾患の1例

菅野勝也¹ 玉木 究² 御代田 駿² 金 秀樹²
高田 訓² 濱村和樹³ 櫻井裕子⁴ 遊佐淳子⁴
伊東博司⁴ 大野 敬²

A Case of IgG4-Related Disease with Submandibular Lesions and Autoimmune Pancreatitis

Katsuya KANNO¹, Kiwamu TAMAKI², Shun MIYOTA², Hideki KON²
Satoshi TAKADA², Kazuki HAMAMURA³, Yuko SAKURAI⁴, Junko YUSA⁴
Hiroshi ITO⁴ and Takashi OHNO²

A 56-year-old man with a painless, right submandibular swelling was referred to our hospital. Assessment of the patient using computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) indicated a diagnosis of a submandibular gland tumor, and the submandibular glands were surgically removed. Histochemical analyses showed infiltration of IgG4 positive plasma cells. Blood tests showed a high level of serum IgG4. The pathological diagnosis was thus IgG4-related submandibular lesions. The PET-CT revealed a hot spot in the tail of the pancreas, suggesting IgG4-related autoimmune pancreatitis, which were confirmed by a physician. The patient has undergone steroid therapy for 6 months, and presently remains free of the onset of any systemic IgG4-related sclerosing disease.

Key words : IgG4-related disease, submandibular lesions, autoimmune pancreatitis,
submandibular gland, IgG4

緒 言

IgG4関連疾患は、リンパ球とIgG 4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

は異時性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¹⁾。頭頸部領域では涙腺と唾液腺に発症し Küttner 腫瘍や Mikulicz 病との関連が指摘されている²⁻⁴⁾。今回

受付：平成30年12月20日，受理：平成30年12月22日
寿泉堂綜合病院歯科口腔外科¹
奥羽大学歯学部口腔外科学講座²
奥羽大学歯学部³
奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座病理学分野⁴

Department of Dentistry and Oral Maxillofacial Surgery, Jusendo General Hospital¹
Department of Oral Surgery, Ohu University School of Dentistry²
Ohu University School of Dentistry³
Division of Oral Pathology, Department of Oral medical Sciences, Ohu University School of Dentistry⁴

われわれは、顎下腺病変と自己免疫性膵炎を併発した IgG4 関連疾患の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：56歳，男性。

初 診：2016年 5月。

主 訴：右側顎下部の腫瘍。

既往歴：高尿酸血症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2015年 8月頃より右側顎下部の腫瘍を自覚した。自発痛や圧痛がないため様子を見ていたが、徐々に拡大したため精査加療目的に当科初診となった。

現 症：

全身所見；体格は中等度で栄養状態は良好であった。

口腔外所見；右側顎下部に43×35mmの膨隆があり、境界明瞭で可動性を認めた。顎下腺との境界は不明瞭であった（写真1A）。

口腔内所見；右側口底部および舌下小丘部に異常所見はなかった。舌下小丘からの唾液流出は左側に比べ右側で少なかった。

臨床検査所見；初診時、血液検査では白血球数が3,300/ μ l、CKが297U/Lとわずかに異常を示した。肝臓、腎臓に異常を示すデータはなかった。アミラーゼは63U/Lで正常値であったが、AMYアイソザイムでは唾液腺が31.2%で膵臓が68.8%と膵臓の分画比がわずかに上昇していた。

画像所見：

CT所見；右側顎下腺は腫大していた。唾石様の不透過像は認めなかった（写真1B）。

MRI所見；右側顎下腺は腫大し、内部は低信号と中信号が混じった不均一な像であった。下方は分葉状であった（写真2A, B, C）。

PET-CT所見；右側顎下腺に一致してFDG集積を認め、SUVmax8.6であった。また、膵体の腫大と膵体尾部へのFDG集積を認めた（写真2D, E）。

臨床診断：右側顎下腺腫瘍および膵臓悪性腫瘍、IgG4関連疾患

処置および経過：まず膵臓に関して悪性腫瘍と

IgG4関連疾患を疑い、近医内分泌科に精査を依頼した。膵臓の腫大は認めるが他に臨床症状や異常所見はなく、経過観察を行うとのことであった。膵臓と顎下腺との間に関連はないと判断し、IgG4関連疾患の可能性も低いと判断した。病巣はMRIでは内部で非均一な像が見られたことから、炎症性ではなく腫瘍性病変の所見であると判断し、またPET-CTではFDGの集積が見られたことから、多形腺腫を代表とする腫瘍性病変を疑った。2016年9月、全身麻酔下に腫瘍切除摘出術・顎下腺摘出術を施行した。術中所見として、病変は結合組織に包まれており、周囲組織への浸潤や癒着は認められなかった。顎下腺は多房性に腫脹し、病巣の所在が不明であったことから、病変は顎下腺全体に拡大していると思われた。顎下腺組織の一部のみを生検材料とすることも検討したが、病巣を開放することにより体内へ播種する危険があると考え腫瘍全体を一塊として摘出した。

摘出標本所見；摘出した顎下腺は弾性硬で多房性に腫大していた。断面は黄褐色の均一な組織により満たされていた（写真3A, B）。

病理組織学的所見；標本では腫瘍性病変は認められず、小葉内で線維化とリンパ濾胞形成を伴う重度のリンパ形質細胞浸潤が見られた顎下腺組織であった（写真3C）。形質細胞とリンパ球の浸潤は小葉間結合組織においても観察され、小葉間結合組織では線維芽細胞の増生がみられた（写真3D）。また免疫組織学的染色によりIgG4/IgG陽性細胞比は40%を超えていた（写真3E, F）。

病理組織学的診断：慢性硬化性唾液腺炎もしくはIgG4関連顎下腺病変

診断後の処置および経過；改めてIgG4関連疾患を疑い、術後に血液検査を施行した。IgG4は188mg/dlと高値を示したことから、診断基準1)より顎下腺病変はIgG4関連疾患と診断した。先に精査を依頼した膵臓についてもIgG4関連疾患を疑い、近医リウマチ・膠原病内科に再度精査を依頼した。造影CTより膵臓尾部体部腫脹と膵管の拡張や膵アミラーゼ高値、リウマトイド因子高値など自己免疫を示唆する検査所見があった。抗SS/R-A抗体および抗SS/R-B抗体は陰性であり、シェーグレン症候群は否定された。また

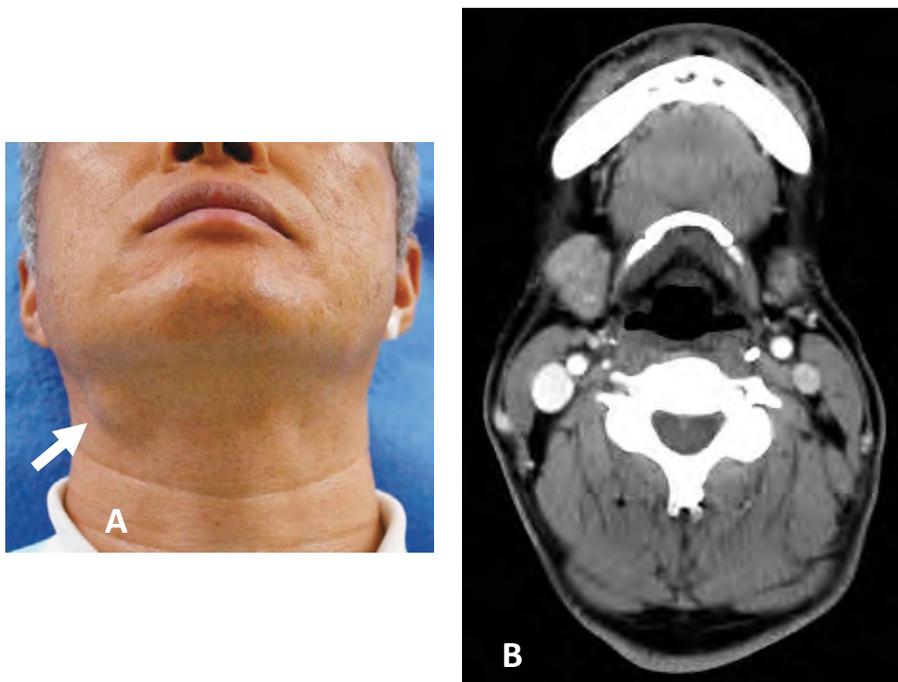


写真1 初診時の顔貌およびCT写真

右側顎下部に無痛性、弾性硬の鶏卵代の腫瘤を認めた(矢印)。CTでは右側顎下腺の腫大を認め、下方では分葉状であった。唾石様の不透過物は認めなかった。

CA19-9が正常である点から悪性腫瘍も否定的であった。以上からIgG 4関連1型自己免疫性膵炎と診断され、顎下腺病変および自己免疫性膵炎を発症したIgG4関連疾患と確定診断を得た。自己免疫性膵炎に対してステロイド療法がプレドニゾロン30mgから開始された。治療開始から5か月が経過した現在、膵臓の腫大と膵管の拡張は消失し、IgG 4値は104mg/dlで正常化した。しかし膵頭部の腫脹が残存しており今後も加療を継続する予定である。右側顎下腺は、現在術後1年が経過し異常所見なく、また反対側顎下腺や他の唾液腺、涙腺に異常所見は認められない。今後も経過観察を継続する予定である。

考 察

IgG4関連疾患は、2001年 Hamano ら⁵⁾ が自己免疫性膵炎とIgG4陽性形質細胞の関連についての報告を初めとして、本邦より提唱された新しい

疾患概念である。2011年に岡崎と梅原ら¹⁾が、IgG4関連疾患の診断基準を報告した。この診断基準により個々の疾患概念を全身疾患として包括的に認識されるようになった。IgG4関連疾患の概念は、病理組織学的にはリンパ球とIgG 4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とし、臨床的には高IgG4血症、高IgG、抗核抗体などを認め、同時性あるいは異時性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¹⁾。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺など多岐にわたる。治療にはステロイドが有効なことが多く、初期使用量は自己免疫性膵炎のガイドラインに準じてprednisolone0.5~0.6mg/kg/dayが推奨される。鑑別にはできるだけ組織診断を加え、各臓器の悪性腫瘍や類似疾患との鑑別が重要であり、安易なステロイドトライアルは慎むべきとしている¹⁾。本症例について、病理組織的、免疫組織化学的所

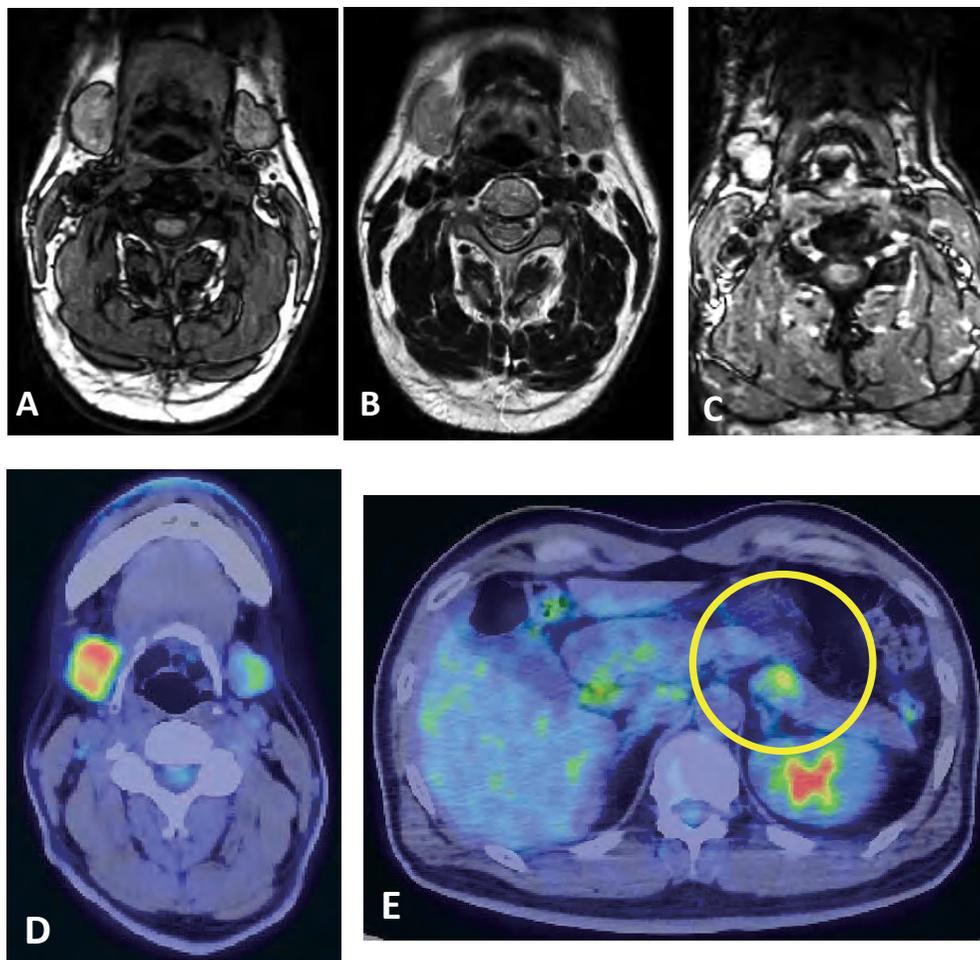


写真2 MRI, PET-CT

A : MRI (T1強調画像), B : MRI (T2強調画像), C : MRI (T1強調画像),

D : 顎下部PET-CT, E : 腹部PET-CT

MRIで右側顎下腺は大きさ約3×2.5cmに腫大していた。T1強調画像で低信号, T2強調画像で中信号であった。内部は不均一であった。病変下方は分葉状であった。PET-CTでは右側顎下腺に一致してFDGの強い集積を認めた。脛体尾部にFDGの集積を認めた(E○内)。

見および血液検査によって顎下腺に発症したIgG4関連疾患慢性硬化性唾液腺炎と診断した。自己免疫性膵炎の発症は、自覚症状はなかったもののアマラーゼ分画は初診時に異常を示しており、同時に発症していた可能性が示唆され、複数臓器に発症した典型的なIgG 4関連疾患であったと考えられる。

顎下腺に発症するIgG4関連唾液腺病変には、IgG4関連慢性硬化性顎下腺炎^{2,4)}やIgG 4関連

Mikulicz病³⁾の報告がある。類似疾患としては唾石などによって発症した慢性硬化性唾液腺炎やシェーグレン症候群が挙げられるが、いずれも血清IgG分画と病理組織的、免疫組織化学的所見により鑑別が可能である³⁾。診断基準¹⁾では腫瘍性病変を否定するために患部の組織診による診断を推奨している。本症例では、不均一なMRI像とFDG集積より腫瘍性病変を否定できなかった。また、病巣は顎下腺と境界が不明瞭であったこと、

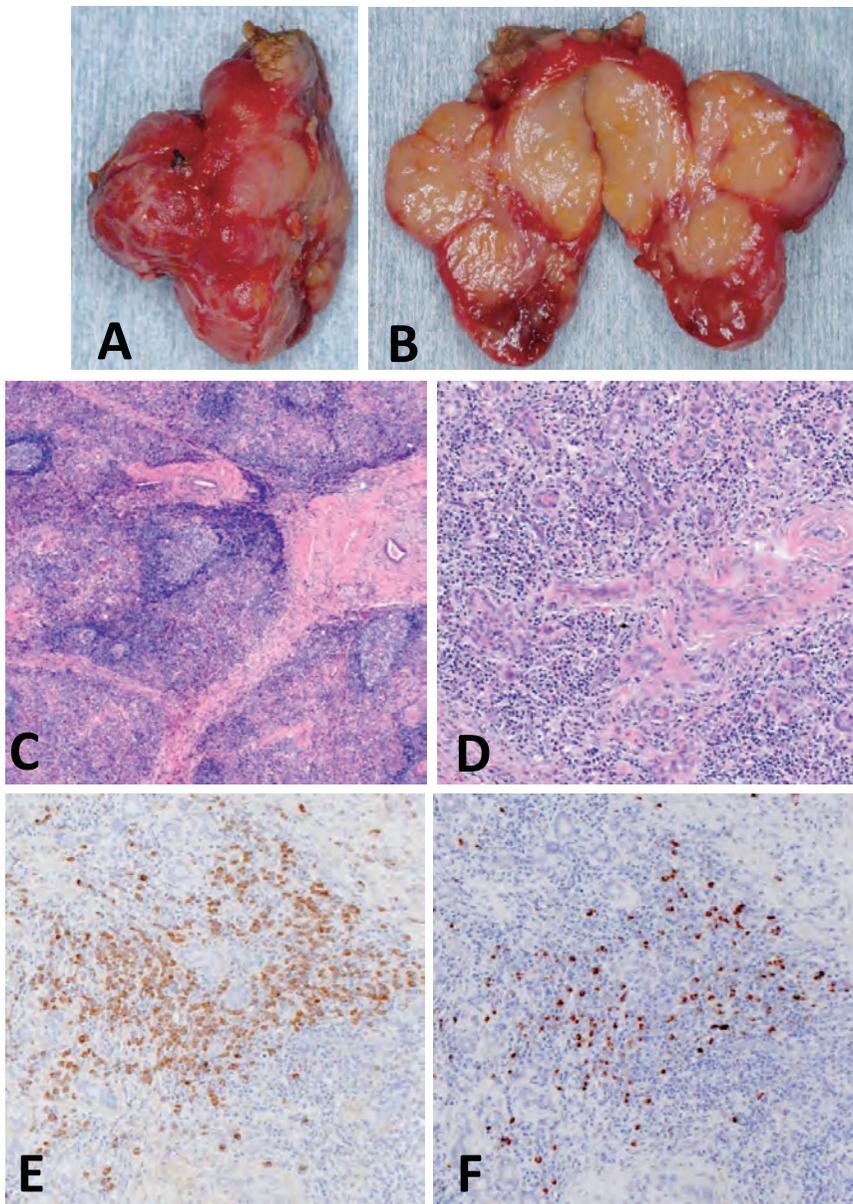


写真3 摘出標本および病理組織像

A：右側顎下腺，B：顎下腺剖面

顎下腺の大きさは2.5×3cmで弾性硬であった。剖面から腺体は黄褐色を呈していた。

C：H-E染色(低倍率)，D：H-E染色(中倍率)，E：IgG免疫染色(高倍率)，

F：IgG4免疫染色(高倍率)

小葉内では，腺房と導管の大部分が消失しリンパ濾胞の形成が目立つ炎症組織により置換されていた(C)。形質細胞とリンパ球の浸潤は小葉間結合組織においても観察され，小葉間結合組織では線維芽細胞の増生が見られた(D)。免疫染色を行ったところ，IgG陽性形質細胞に対するIgG4陽性形質細胞の割合は44%であった(E，F)。

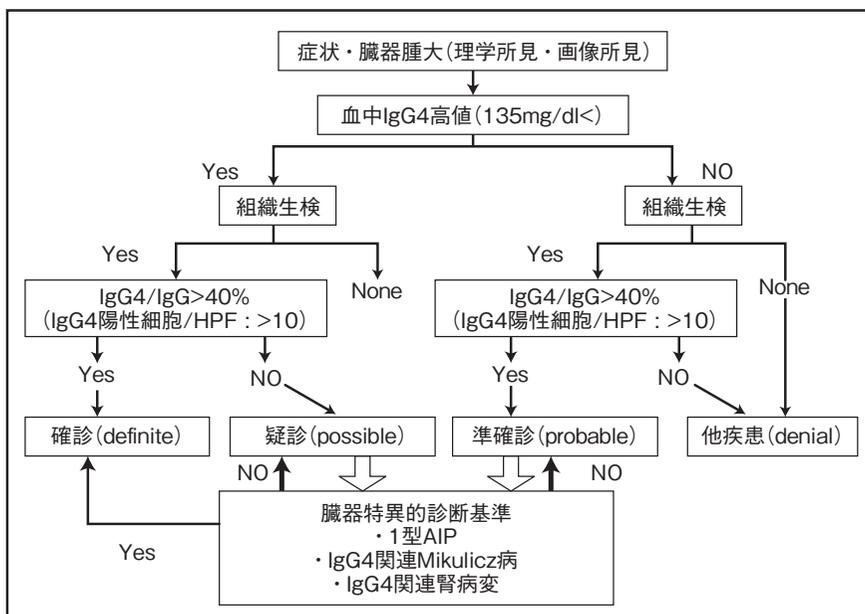


図1 IgG4関連疾患の診断アルゴリズム

文献1より抜粋。臨床的にIgG4関連疾患を疑う臨床症状や臓器腫大を認めると、血中IgG4を測定し、可能な限り病理検査を行う。

結合組織に包まれ周囲組織への浸潤が認められなかったことから、病変の播種の危険を避けるために⁴⁾ 顎下腺摘出による組織診を行った。しかし、IgG4関連疾患の診断基準アルゴリズム(図1)¹⁾に則るならば、まずはIgGおよびIgG4の血液検査によるスクリーニングを行うべきであった。この場合組織診は顎下腺の一部で十分であり、顎下腺の保存が可能であったかもしれない。診断の時点でIgGおよびIgG4のスクリーニング検査を行わなかった事は今回の治療経験における反省点であった。

自己免疫性膵炎は臨床的特徴として下部胆管狭窄に伴う閉塞性黄疸、上腹部不快感、糖尿病を認めることが多く、ステロイド療法に劇的に反応するとされている⁶⁾。国際的コンセンサスにより提唱された診断基準であるInternational Consensus Diagnostic Criteria(ICDC)では、1型自己免疫性膵炎と2型自己免疫性膵炎の2重型に分類される。1型はわが国では主として1型であり、単なる「自己免疫性膵炎」とは著明なリンパ球・形質細胞浸潤、IgG4陽性形質細胞の

浸潤、花筵状線維化、閉塞性静脈炎を特徴とするlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)と同義としている。血中膵酵素・肝胆道系酵素・総ビリルビンや、血中IgG高値、非特異的自身抗体(抗核抗体、リウマトイド因子など)の存在は自己免疫性膵炎に特異的な所見とされている。また、自己免疫性膵炎は後腹膜線維症や硬化性唾液腺炎、リンパ節腫大などが併発することが多く、膵外病変と考えられてきた。Kamisawaら⁷⁾は、この膵外病変が自己免疫性膵炎患者に特異的に観察されることから、自己免疫性膵炎がIgG4に関連した全身性疾患の膵臓病変ではないかと推察していた。自己免疫性膵炎は他のIgG4関連疾患と同様に組織診による確定診断が重要であるが、膵臓は組織診の難しい臓器である。本症例で見られた自己免疫性膵炎におけるFDGの膵臓への集積は、ステロイド治療後に速やかに消失するという特徴があり、Ga-67にも観察される。この集積パターンとステロイド治療後の動態は、生検による侵襲の大きい自己免疫性膵炎の診断に有用とされている。

IgG4関連疾患はステロイド治療が有効で、Yamamotoら⁸⁾の報告でもIgG4関連涙腺・唾液腺病変や自己免疫性膵炎、間質性腎炎などの臓器病変を縮小させたとある。一方で、IgG4関連Mikulicz病においてステロイド治療を行わず長期の経過中に自然寛解を示す報告もあり³⁾、ステロイドの投与の是非や用法・用量・中止の時期についてはいまだ確立されていない。高橋ら⁹⁾はIgG4関連疾患の長期予後に関して、病変の持続により線維化の拡大や臓器破壊が進行するとしており、ステロイド治療薬の副作用を考慮した上で、可及的早期の治療介入が望ましいとしている。自験例では自己免疫性膵炎において症状出現前の早期治療が可能であった。今後は顎下腺および膵臓だけではなく頭頸部や全身の他臓器についても、医科と協力して注意深く観察する予定である。

結 語

今回われわれは、顎下腺病変と自己免疫性膵炎を併発したIgG4関連疾患の1例を経験した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理診断に関し御指導頂きました岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態制御科専攻 腫瘍制御学講座病理学(腫瘍病理/第二病理)分野の諸先生方、および自己免疫性膵炎の診断治療について御指導頂きました寿泉堂総合病院リウマチ・膠原病内科の遠藤平仁先生に心より深謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究班・新規疾患, IgG4関連

多臓器リンパ増殖性疾患の確立のための研究班: IgG4関連疾患包括診断基準2011. 日内会誌 **101**; 795-804 2012.

- 2) 安部貴大, 小林明男, 今井謙一郎, 坂田康彰, 佐藤 毅, 依田哲也: 自己免疫膵炎を合併したIgG4関連慢性硬化性顎下腺炎の1例. 日口外誌 **54**; 558-562 2008.
- 3) 小高利絵, 矢郷 香, 山田 学, 亀山香織, 中川種昭, 朝波惣一郎: Mikulicz病への移行が疑われたIgG4関連慢性硬化性顎下腺炎の1例. 日口外誌 **57**; 476-480 2011.
- 4) 後藤育子, 赤澤 登, 田中慎亮: 自己免疫性膵炎の合併が示唆されたIgG4関連慢性硬化性顎下腺炎の1例. 日口外誌 **57**; 577-581 2011.
- 5) Hamano, H., Kawa, S., Horiuchi, A., Unno, H., Furuya, N., Akamatsu, T., Fukushima, M., Nishikado, T., Nakayama, K., Usuda, N. and Kiyosawa, K.: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* **344**; 732-738 2001.
- 6) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会: 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013. 膵臓 **28**; 717-783 2013.
- 7) Kamisawa, T. and Okamoto, A.: Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J. Gastroenterol.* **41**; 613-625 2006.
- 8) Yamamoto, M., Takahashi, H., Ohara, M., Suzuki, C., Naishiro, Y., Yamamoto, H., Shinomura, Y. and Imai, K.: A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod. Rheumatol.* **16**; 335-340 2006.
- 9) 高橋裕樹, 山本元久, 篠村泰久, 今井浩三: IgG4関連疾患の予後と早期治療の必要性. *Jpn. Clin. Immunol.* **36**; 442-451 2013.

著者への連絡先: 菅野勝也, (〒963-8585) 郡山市駅前1丁目1番17号 寿泉堂総合病院歯科口腔外科
Reprint requests: Katsuya KANNO, Department of Dentistry and Oral Maxillofacial Surgery, Jusendo General Hospital
1-1-17 Ekimae, Koriyama, Fukushima 963-8585, Japan