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

小高利絵¹⁾・矢郷 香¹⁾・山田 学¹⁾
 亀山香織²⁾・中川種昭¹⁾・朝波惣一郎³⁾

A case of IgG4-related chronic sclerosing sialadenitis with suspected transition to Mikulicz's disease

KODAKA Rie¹⁾・YAGO Kaori¹⁾・YAMADA Manabu¹⁾
 KAMEYAMA Kaori²⁾・NAKAGAWA Taneaki¹⁾・ASANAMI Soichiro³⁾

Abstract: Recently, chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor) has been suggested to be an IgG4-related disease. A 69-year-old woman with a painless, bilateral submandibular swelling was referred to our hospital. She was given a diagnosis of Küttner's tumor in March 2004. We examined a specimen of the submandibular gland by IgG immunostaining. The examination revealed severe infiltration of IgG4-positive plasmacytes. IgG4-related disease was newly diagnosed. Nearly 6 years have passed since the submandibular glands were removed surgically, and the lacrimal glands were bilaterally swollen. We report a case of IgG4-related chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor) with suspected transition to IgG4-related Mikulicz's disease.

Key words: IgG4-related disease (IgG4 関連疾患), Küttner's tumor (キュットナー腫瘍), Mikulicz's disease (ミクルッツ病)

緒 言

慢性硬化性顎下腺炎 (Küttner 腫瘍) は, 1896 年に Küttner が初めて報告した無痛性の唾液腺腫脹をきたす慢性炎症性疾患である¹⁾。硬い腫瘍を思わせる腫脹であり, しばしば悪性腫瘍との鑑別が困難なことがある。その多くは原因不明とされていたが, 近年, IgG4 関連疾患の 1 つではないかと示唆されている²⁾。当科において両側慢性硬化性顎下腺炎と診断されて顎下腺摘出術を行った症例を 2004 年 3 月に 1 例経験しているが, 今回その症例において IgG4 免疫染色を行い再検査した。その結果, IgG4 活性を確認した。IgG4 の発現を調べた Küttner 腫瘍の報告³⁾ は少ない。

また本例は, 顎下腺摘出後約 6 年目の再初診時に両側涙腺の腫脹を認め, Mikulicz 病への移行が示唆された。本例の臨床経過と病理組織学的所見をあわせてその概要を報告する。

症 例

患 者: 69 歳, 女性。

初 診: 2003 年 11 月。

主 訴: 両側顎下部の腫脹。

既往歴: 喘息。

現病歴: 2003 年 10 月より両側顎下部の腫脹を自覚した。徐々に腫脹の増大傾向を認めたため同年 11 月, 近内科受診し紹介により当科を受診した。

現 症:

全身所見: 体格は中等度で栄養状態は良好であった。

局所所見: 対称性に両側顎下部に無痛性, 弾性硬の鶏卵大の腫瘍を認めた (写真 1)。ワルトン管からの明らかな唾液の流出は認められなかった。耳下腺および涙腺の腫脹はなかった。

画像所見: CT にて両側顎下腺の腫大を認めた。顎下腺の内部は均一で唾石の存在は認めなかった (写真 1)。MRI

¹⁾ 慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
 (主任: 中川種昭教授)

²⁾ 慶應義塾大学医学部病理診断部
 (主任: 向井萬起男准教授)

³⁾ 国際医療福祉大学三田病院口腔外科
 (主任: 朝波惣一郎教授)

¹⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, Keio University (Chief: Prof. NAKAGAWA

Taneaki)

²⁾ Division of Diagnostic Pathology, School of Medicine, Keio University (Chief: Associate Prof. MUKAI Makio)

³⁾ Department of Oral Surgery, International University of Health and Welfare, Mita Hospital (Chief: Prof. ASANAMI Soichiro)

受付日: 2010 年 7 月 15 日

採択日: 2011 年 5 月 31 日

写真 1 初診時の顔貌および CT 写真

対称性に、両側顎下部に無痛性、弾性硬の鶏卵大の腫瘤を認めた（矢印）。CT にて、両側顎下腺の腫大を認めた。顎下腺の内部は均一で、唾石の存在は認めなかった。

写真 2 MRI 写真

A: T1 強調画像 B: T2 強調画像 C: STIR 画像

両側顎下腺は大きさ約 3×4 cm 大に腫大し、T1 強調画像 T2 強調画像にて低信号、STIR 画像にて高信号であり、内部は比較的均一であった（矢印）。

では、両側顎下腺は大きさ約 3×4 cm 大に腫大し、T1 強調画像、T2 強調画像にて低信号、STIR 画像にて高信号であり内部は比較的均一であった（写真 2）。

唾液腺機能シンチグラフィーでは、両側顎下腺の排唾能低下を認めた。 ^{67}Ga シンチグラフィーは、両側顎下腺の集積亢進を認めた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチグラフィーでは、両側顎下腺の集積低下を認めた（写真 3）。

臨床検査所見：IgG は $2,320\text{mg/dl}$ 、IgA は 488mg/dl 、抗核抗体は陽性、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陰性、その他の血液検査、生化学検査に特に異常所見は認めなかった。顎下腺炎や顎下腺腫瘍の他、シェーグレン症候群も疑ったが、ガムテストの結果は $8.6\text{ml}/10$ 分と唾液分泌量は軽度の減少で、口唇生検は Greenspan's Grade2 であった。眼科にてドライアイの精査を行うも異常所見なくシェーグレン症候群は否定された。

処置および経過：2004 年 1 月よりレボフロキサシン（ $300\text{mg}/\text{日}$ ）を約 1 週間投与するも腫脹の軽減は認めな

写真 3 アイソトープ写真

左： ^{67}Ga シンチグラフィー；両側顎下腺の集積亢進を認めた。

右：唾液腺 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチグラフィー；両側顎下腺の集積低下を認めた。

写真 4 摘出標本

A・B：右側顎下腺 C・D：左側顎下腺

顎下腺の大きさは両側ともに約 $5 \times 3.5\text{cm}$ で、弾性硬、断面は黄褐色、充実性であった。

った。腫脹が消退せず患者の希望があったこと、また ^{67}Ga シンチグラフィーで集積亢進を認めたため、悪性リンパ腫を含めた悪性腫瘍の可能性が否定しきれなかったことより、2004 年 3 月、全身麻酔下に顎下腺腫瘍の診断のもと外科的切除術を行った。術中迅速病理検査を行い、悪性所見はなかったため、両側顎下腺摘出術を施行した。摘出標本所見は、顎下腺の大きさは両側ともに約 $5 \times 3.5\text{cm}$ で弾性硬、断面は黄褐色、充実性であった（写真 4）。病理組織学的診断は、慢性硬化性顎下腺炎であった。

術後約 1 年間経過観察を行い、再発はなかったため終了としたが、近年 Küttner 腫瘍が IgG4 関連疾患の 1 つではないかと示唆されるようになった。そのため、2010 年 4 月、

写真5 病理組織像

A: H-E 染色 (低倍率)

B: H-E 染色 (高倍率)

C: IgG 免疫染色 (高倍率)

D: IgG4 免疫染色 (高倍率)

両側顎下腺ともに、腺房は高度に萎縮しており、リンパ濾胞を伴う慢性炎症性細胞浸潤が認められた (A)。さらに、小葉を分割するように硝子化が広く認められた。炎症性細胞は、リンパ球と形質細胞であった (B)。免疫染色を行ったところ、形質細胞の約 50% が IgG 陽性で (C)、IgG 陽性形質細胞に対する IgG4 陽性形質細胞の割合は約 80% であった (D)。

再度 IgG4 関連疾患としての全身疾患の有無を精査するとともに、摘出顎下腺標本を抗 IgG4 抗体で免疫染色を行い再検討した。

病理組織学的所見：両側顎下腺ともに、腺房は高度に萎縮しており、リンパ濾胞を伴う慢性炎症性細胞浸潤が認められた (写真 5A)。さらに、小葉を分割するように硝子化が広く認められた。炎症性細胞は、リンパ球と形質細胞であった (写真 5B)。免疫染色を行ったところ、形質細胞の約 50% が IgG 陽性で (写真 5C)、IgG 陽性形質細胞に対する IgG4 陽性形質細胞の割合は約 80% であった (写真 5D)。口唇生検の結果は、Greenspan's Grade1 で、IgG4 免疫染色を行ったが IgG4 陽性形質細胞は認められなかった。

血液検査で IgG4 は 178mg/dl であった。両側顎下腺摘出術後約 6 年間、同部の再発はなかったが、患者は 2009 年頃より両側眼瞼の腫脹を自覚していた。MRI 検査では T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で中等度信号の両側涙腺の腫大を認め (写真 6)、眼科に対診した結果、2008 年の日本シェーグレン症候群研究会の IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準⁴⁾を満たしていた (表 1)。

また、胸・腹部 CT にて全身検索を行い、内科に対診したが、明らかな異常所見を認めなかった。両側眼瞼の腫脹に対しては、患者は治療を希望せず、経過観察とした。

写真6 再初診時の顔貌および MRI 写真

顔 貌：両側顎下腺摘出術後、約 6 年経過するも再発は認めなかったが、両側眼瞼部の腫脹を認めた (矢印)。

MRI 写真：T1 強調画像で低信号 (右上)、T2 強調画像で中等度信号 (右下) の両側涙腺の腫大を認めた (矢印)。

考 察

血清中の免疫グロブリン IgG4 は、正常人では IgG のサブクラス中で 4% 以下と最も少ない分画であり、これまであまり注目されてこなかった⁵⁾。しかし 2001 年に Hamano

表 1 IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準⁴⁾

(2008 年, 日本シェーグレン症候群研究会)

- 1 涙腺, 耳下腺, 顎下腺の持続性 (3 か月以上), 対称性に 2 ペア以上の腫脹を認める.
 - 2 血清学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める.
 - 3 涙腺, 唾液腺組織中に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大 5 視野で IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞が 50%以上) を認める.
- 診断は, 1 は必須, および 2 または 3 を満たすものを IgG4 関連 Mikulicz 病とする.

表 2 IgG4 関連疾患の全身分布^{5, 7)}

下垂体炎	硬化性胆管炎
涙腺腫大	肝炎症性偽腫瘍
硬化性唾液腺炎	自己免疫性膵炎
甲状腺機能低下症	間質性腎炎
縦隔線維症	後腹膜線維症
肺炎症性偽腫瘍	リンパ節腫大
間質性肺炎	大動脈瘤
乳腺炎症性偽腫瘍	前立腺炎
胃潰瘍	精嚢腫大

ら⁶⁾により自己免疫性膵炎において高 IgG4 血症を示し, 病変中に IgG4 陽性形質細胞が多数浸潤していることが報告され IgG4 関連疾患という新しい概念が提唱された. 近年, 自己免疫性膵炎と類似した形態を示す疾患が全身に分布することが明らかになり^{5, 7)}, IgG4 関連疾患は膵臓のみならず, 唾液腺や下垂体, 甲状腺, 肺, 後腹膜, 腎, 前立腺など多臓器障害を伴う可能性のある全身性疾患と位置づけられている (表 2). IgG4 関連疾患は, 中高年男性に好発し, 血中 IgG4 値の上昇, 抗核抗体陽性で, アレルギー疾患の罹患率が高い⁵⁾. 病変部位にはリンパ球, および IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤と線維化を主体とする病理像を認める.

慢性硬化性顎下腺炎 (Küttner 腫瘍) は, 1896年に Küttner によって報告された無痛性で硬い腫瘍を思わせる唾液腺腫脹をきたす慢性炎症性疾患である¹⁾. 病理学的には T リンパ球の浸潤が著明で免疫学的機序が背景にあることが推察されていた. その一方で唾石症などの病変が先行している場合もある⁸⁾. 2005 年に Kitagawa ら²⁾は, Küttner 腫瘍も高 IgG4 血症と組織学的には IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う唾液腺の線維化病変があることを報告し, 以来, IgG4 関連疾患の 1 つではないかと示唆されるようになった.

一方, Mikulicz 病は, 1892 年に Mikulicz により対称性, 無痛性の涙腺, 耳下腺, 顎下腺腫脹をきたした男性例が報告され⁹⁾, 以後このような病態は Mikulicz 病として扱われるようになった. 最近まで, Mikulicz 病はシェーグレン症候群の亜型と認識されていたが, 抗 SS-A/SS-B 抗体陽性例はほとんど認められず, シェーグレン症候群から独立した疾患であるとの考えもあり⁸⁾, 2004 年に Yamamoto ら¹⁰⁾により Mikulicz 病は IgG4 関連疾患の 1 つではないかということが報告された. 本例も, 抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体陰性の高 IgG4 血症であった.

Küttner 腫瘍と Mikulicz 病の異同に関しては, 今野ら¹¹⁾は, Küttner 腫瘍と Mikulicz 病は類似した疾患であることを提唱したが, Mikulicz 病と Küttner 腫瘍の発現頻度は高くないために, 両者が同一の疾患であるかどうかを詳細に検討した報告は極めて少なく^{11, 12)}, 統一した見解が得られ

ていない. われわれは, 画像および臨床像より Küttner 腫瘍を疑い, 術前の穿刺吸引細胞診よりも, より確定診断のつきやすい術中迅速病理検査を選択した. 術中迅速病理検査の結果では炎症像のみで, 悪性腫瘍は否定されたため, 両側顎下腺の全摘出術を行った. 摘出標本は慢性硬化性顎下腺炎と病理診断されたが, 初診時の 2003 年には Küttner 腫瘍が IgG4 関連疾患の 1 つではないかという概念が確立されていなかった. そのため今回, 摘出顎下腺標本を IgG4 免疫染色したところ, IgG4 陽性形質細胞を認めた. また初診から約 6 年後には, 両側涙腺の腫脹もきたし, Küttner 腫瘍から IgG4 関連 Mikulicz 病への移行が疑われた. 本例の経験からわれわれも, 藤の報告⁸⁾と同様に Mikulicz 病や Küttner 腫瘍と考えられてきた症例は IgG4 関連疾患の部分症状である可能性があると考ええる.

IgG4 関連疾患の診断は 1) 高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) と 2) 組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大 5 視野で IgG4 +/IgG + が 50%以上) に基づく⁴⁾. しかし, 今野ら¹¹⁾は, Küttner 腫瘍や Mikulicz 病では, 免疫組織学的には全例で切除唾液腺に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めるが, 初診時には血清 IgG4 は正常で, 時間の経過とともに有意に上昇する症例もあると報告している.

藤⁸⁾は小唾液腺にも病変が及ぶことから, 口唇からの小唾液腺生検とその免疫染色で IgG4 陽性形質細胞が陽性であることがシェーグレン症候群との鑑別に重要であるとしている. しかし, 本例では初診時, 再初診時の口唇生検では, IgG4 陽性形質細胞は陰性であったので, 口唇生検の有用性については今後の検討課題であると思われた.

IgG4 関連疾患は同時性あるいは異時性に複数の臓器に類似の組織像を示す病変が出現し, Mikulicz 病と自己免疫性膵炎を合併した症例が散見される^{13 ~ 15)}. 今野ら¹¹⁾は, 血清 IgG4 値は症状の程度と同時に病変の広がりを示し, 血清 IgG4 値が 800mg/dl 以上の場合には唾液腺以外の病変の合併を念頭において, FDG・PET-CT による全身病変のスクリーニングを行うことが望ましいと報告している. 本例は, 血清 IgG4 値は 178mg/dl で, 胸・腹部 CT を施行

し全身検索を行ったが、現時点では顎下腺、涙腺以外には明らかな異常所見はなかった。今後、血清 IgG4 値の上昇に関しては慎重に経過観察を行う必要がある。

IgG4 関連疾患の治療は、ステロイド治療が有効で、山本ら¹⁶⁾によると Mikulicz 病、Küttner 腫瘍や IgG4 関連涙腺炎のように、腺体の腫脹のみではプレドニゾン 20～30mg/日、自己免疫性膵炎や間質性腎炎などの臓器病変を合併している場合にはプレドニゾン 40～50mg/日より開始する方法が推奨されている。しかし、ステロイド治療で病変は縮小するが^{13～15)}、ステロイドを中止すると再発したという報告がある⁸⁾。また Mikulicz 病は長期の経過中に自然緩解を示す症例もあることが報告されている¹¹⁾。治療法については、本例のように線維化の著明な顎下腺腫脹に対してのステロイド治療の有効性や、外科的切除のぜひも含めて今後さらなる検討が必要である。

IgG4 免疫染色が陽性の慢性硬化性顎下腺炎は両側性に発生したものが多く^{5, 11)}。1896 年に Küttner が初めて報告した症例も両側性の顎下腺腫脹である。しかし、片側性の顎下腺腫脹の症例にも血清 IgG4 分画の上昇を認めた症例がある¹⁷⁾。われわれは、唾石などが先行する片側性の慢性硬化性顎下腺炎と IgG4 関連 Küttner 腫瘍は別概念の疾患であると考え。中沼ら¹¹⁾も、近年、IgG4 関連 Küttner 腫瘍と報告されている病変は、新しく発見されたものではなく、従来より知られていた疾患あるいは病変の再評価であるとしている。

本症例のように両側顎下腺が腫脹している場合には IgG4 関連慢性硬化性顎下腺炎 (Küttner 腫瘍) の可能性がある。血清 IgG 分画と切除標本の免疫染色を行い、陽性の場合には全身的な精査を行うことが望ましいと考える。また本症例は、最初、両側顎下腺が腫脹し、初診から約 6 年後に両側涙腺が腫脹したため、IgG4 関連疾患は異時性に発症することもあるという報告と一致した¹¹⁾。以上より、IgG4 関連慢性硬化性顎下腺炎と診断された症例は、時期を経て涙腺の腫脹や膵臓など他臓器疾患を発症する可能性があるために長期の経過観察が必要である。

結 語

今回われわれは、両側顎下腺摘出約 6 年後に、両側涙腺の腫脹をきたした IgG4 関連慢性硬化性顎下腺炎 (Küttner 腫瘍) の 1 例を経験したので、若干の考察を加えて報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例に対して御協力を賜りましたシティータワー豊洲津田デンタルクリニック 岡田 豊先生、慶應義塾大学病院歯科・口腔外科 角田和之先生に深謝致します。

引 用 文 献

- 1) Küttner, H.: Ueber entzündliche tumoren der submaxillar speicheldrüse. Beitr Klin Chir 8: 815-834 1896.
- 2) Kitagawa, S., Zen, Y., et al.: Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). Am J Surg Pathol 29: 783-791 2005.
- 3) 安部貴大, 小林明男, 他: 自己免疫性膵炎を合併した IgG4 関連慢性硬化性顎下腺炎の 1 例. 日口外誌 54: 558-562 2008.
- 4) 正木康史, 梅原久範: IgG4 関連疾患 ～その診断の混沌, および混沌から抜け出すための提言～. 日臨免 32: 478-483 2009.
- 5) 野垣岳稔, 海山智九, 他: IgG4 関連唾液腺疾患例. 耳鼻臨床 103: 243-248 2010.
- 6) Hamano, H., Kawa, S., et al.: High serum IgG4 concentration in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344: 732-738 2001.
- 7) 中沼安二, 全 陽: IgG4 関連硬化性疾患の病因・病態. 病理と臨床 27: 17-24 2009.
- 8) 藤 賢史: 耳鼻咽喉科における IgG4 関連疾患 ～唾液腺領域の新たな疾患概念～. 耳鼻と臨 56: 42-45 2010.
- 9) Mikulicz, J.: Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Beitr. Chir. Festschrift für Billroth : 610-630 1892.
- 10) Yamamoto, M., Harada, S., et al.: Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. Scand J Rheumatol 33: 432-433 2004.
- 11) 今野昭義, 佐久間秀夫, 他: IgG4 関連疾患としてみたミクリッツ病, キュットナー腫瘍 (硬化性唾液腺炎) の病態をめぐる問題点. アレルギーの臨床 30: 141-147 2010.
- 12) 氷見徹夫, 金泉悦子, 他: ミクリッツ病とキュットナー腫瘍 (慢性硬化性唾液腺炎) の新しい疾患概念. 耳鼻臨床 101: 73-82 2008.
- 13) 山本元久, 小原美琴子, 他: ステロイド療法により耐糖能障害の改善を認めた自己免疫性膵炎合併 Mikulicz の 1 例. 日臨免 28: 349-356 2005.
- 14) 高木伴幸, 土井拓哉, 他: Mikulicz 病と糖尿病を合併した自己免疫性膵炎の 1 例. 日消誌 103: 180-188 2006.
- 15) 山本元久, 鈴木知佐子, 他: 顎下腺組織に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め、自己免疫性膵炎を合併したミクリッツ病. 耳鼻・頭頸外科 79: 102-104 2007.
- 16) 山本元久, 高橋裕樹, 他: ミクリッツ病と全身性 IgG4 関連疾患 ～当科における systemic IgG3-related plasmacytic syndrome (sips) 40 例の臨床的検討から～. 日臨免 31: 1-8 2008.
- 17) Yamamoto, M., Takahashi, H., et al.: A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. Mod Rheumatol 16: 335-340 2006.