臨床報告

顎下部に生じたIgG4関連リンパ節症の1例

小川 あゆみ^{*,**} 神 部 芳 則^{**} 鹿 志 村 圭^{***}
 仙 名 あ か ね^{***} 菊 地 公 治^{***} 伊 藤 弘 人^{**}
 草 間 幹 夫^{*} 森 良 之^{**} 松 本 直 行^{***}
 小 宮 山 一 雄^{***}

A Case of Submandibular Lymphadenopathy with IgG4-related Disease

AYUMI OGAWA^{*,**}, YOSHINORI JINBU^{**}, KEI KASHIMURA^{*,**},
 AKANE SENNA^{*,**}, KIMIHARU KIKUCHI^{*,**}, HIROTO ITO^{**},
 MIKIO KUSAMA^{*}, YOSHIYUKI MORI^{**}, NAOYUKI MATSUMOTO^{***}
 AND KAZUO KOMIYAMA^{***}

Abstract : IgG4-related disease is a recently proposed pathological entity characterized by tumor-like enlargement of one or more organs, IgG4 positive plasma cell accumulation and raised serum IgG4 levels. We present a case of submandibular lymphadenopathy with IgG4-related disease. The patient was a 49-year-old man, who had been receiving periodontal treatment in our department. We investigated swelling of the right submandibular region that had been identified previously. An excisional biopsy revealed enlarged lymph nodes. IgG4 positive plasma cells were found in interfollicular areas (IgG4/IgG ratio: 89.5%). Thus, IgG4-related disease was suspected. The serum IgG4 level was high on blood testing, and so we consulted the department of rheumatology. At present, he is asymptomatic except for the head and neck lesions without medication. The patient is on regular follow-up with hematological and radiological examination.

Key words : IgG4 related disease (IgG4 関連疾患), lymph nodes (リンパ節), head and neck area (頭頸部領域), plasma cell (形質細胞)

[Received Apr. 8, 2015]

緒 言

頭頸部におけるリンパ節の腫脹は、炎症や腫瘍の転移など様々な原因で発症する。IgG4 関連疾患は、多臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤と高 IgG4 血症を特徴とする全身性、慢性炎症性疾患である。IgG4 関連疾患は自己免疫性腭炎、Mikulicz 病、間質性肺炎、尿管間質性疾患やリンパ節の腫脹などの多彩な症状を認めることがある¹⁾。今回われわれは、顎下部に生じた IgG4 関連リンパ節症の

1 例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患者：49 歳，男性。
 初診：2013 年 2 月下旬。
 主訴：歯の動揺。
 現病歴：2013 年 2 月下旬に、歯の動揺のため当科を受診した。歯周治療および抜歯を行っていたが、2012 年頃より自覚していた右側顎下部の腫瘍について精査の既往が

* 国際医療福祉大学病院歯科口腔外科センター（主任：草間幹夫教授・センター長）

** 自治医科大学歯科口腔外科学講座（主任：森良之教授）

*** 日本大学歯学部病理学講座（主任：浅野正岳教授）

* *International University of Health and Welfare Hospital, Oral and Maxillofacial Surgery* (Prof: MIKIO KUSAMA) 537-3 Iguchi, Nasushiobara, 329-2763, Japan.

** *Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Jichi Medical University* (Prof: YOSHIYUKI MORI)

*** *Department of Pathology, Nihon University School of Dentistry* (Prof: MASATAKE ASANO)

なく、徐々に増大傾向もみられたため、悪性腫瘍の可能性も考慮し、精査の方針とした。

家族歴：父親が胃癌。既往歴：高血圧（48 歳）、花粉症（20 歳）。

写真 1 初診時顔貌写真
右側顎下部に、45×32mm 大の可動性のある弾性硬の腫瘤を認める（マーカー部）。

写真 2 パノラマ X 線写真
全顎的に歯槽骨の吸収を認め、特に臼歯部では骨吸収が著しい。

現症：

全身所見；体格中等度，栄養状態良好。

口腔外所見；右側顎下部に、45×32mm 大，可動性で弾性硬の腫瘤を認めた。皮膚の発赤，圧痛は認めなかった（写真 1）。

口腔内所見；全顎的に歯周炎が進行しており，著明な歯肉腫脹はないものの，臼歯部では歯の動揺を認めた。口腔清掃状態はやや不良であった。口腔乾燥は認めなかった。

パノラマ X 線所見；全顎的に歯槽骨の吸収を認め，特に臼歯部では骨吸収が著しかった（写真 2）。

CT 所見；右側顎下腺外側に表面平滑，境界明瞭な腫瘤性病変を認めた（36×22mm）。その他に右側の深頸リンパ節や，副神経リンパ節の腫大を認めた（写真 3A，B）。

MR 所見；右側顎下腺外側の腫瘤性病変は T2WI でやや高信号を示し，その背側や対側にも同様の信号変化を呈する腫大した複数のリンパ節を認めた（写真 4）。

臨床診断：多発性リンパ節腫大。

経 過

2013 年 5 月に右側顎下部の腫瘤に対して穿刺吸引細胞診を施行し，Class II の診断であった。確定診断を得るため，10 月中旬，全身麻酔下に摘出生検を施行した。

口腔外より右側顎下部を切開し，腫瘤を摘出した（写真 5A）。腫瘤は被膜で覆われており，顎下腺との癒着は認めなかった。腫瘤を切断したところ，充実性で乳白色を呈していた（写真 5B）。

病理組織学的には腫大したリンパ節であり，さらに免疫染色を行ったところ濾胞間に多数の IgG4 陽性形質細胞を

写真 3 CT 画像
A：右側顎下腺外側に表面平滑，境界明瞭な腫瘤性病変を認める（矢印）。
B：右深頸リンパ節の腫大を認める（矢印）。

写真 4 MR 画像

右顎下腺外側の腫瘤性病変は T2WI/SPIR でやや高信号を示し (太矢印), その背側や対側にも同様の信号変化を呈する腫大した複数のリンパ節を認めた (細矢印)。

表 1 血液検査結果

項目	基準値	測定値
WBC	3500 ~ 9700/ μ l	4560/ μ l
RBC	438 ~ 577 万 / μ l	497 万 / μ l
Hb	13.6 ~ 18.3g/dl	15.7g/dl
Ht	40.4 ~ 51.9%	45.50%
Plt	14.0 ~ 37.9 万 / μ l	20.9 万 / μ l
CRP	0.00 ~ 0.30mg/dl	0.02mg/dl
TP	6.7 ~ 8.3g/dl	7.5g/dl
ALB	3.9 ~ 4.9g/dl	4.7g/dl
T-CHO	150 ~ 219mg/dl	249mg/dl
HDL-CHO	40 ~ 80mg/dl	82mg/dl
LDL-CHO	70 ~ 139mg/dl	165mg/dl
IgG	870 ~ 1700mg/dl	1208mg/dl
IgA	110 ~ 410mg/dl	210mg/dl
IgM	33 ~ 190mg/dl	40mg/dl
IgG4	4.8 ~ 105mg/dl	154mg/dl
リウマチ因子	0 ~ 10U/ml	4 U/ml

A

B

写真 5 術中写真

A: 腫瘍は被膜で覆われており, 顎下腺との癒着は認めない。

B: 最大径 30mm 大の腫瘍を割断すると, 内部は充実性, 乳白色を呈していた。

A

B

写真 6 病理組織像

A: 多数のリンパ濾胞を認め, マントル帯と胚中心の境界は一部で不明瞭であった (矢印)。

B: 濾胞間に多数の形質細胞を認め (左), 少量の好酸球を混じていた (右, 矢印)。

写真 7 免疫組織化学

A, B, C, D: 免疫染色にて胚中心に CD10, CD20 陽性, bcl-2 陰性を示すリンパ球と, CD21 陽性の濾胞樹状細胞を認めた。

E: 濾胞間に多数の IgG 陽性細胞を認めた。

F: IgG 陽性細胞の大部分は IgG4 に陽性であった (IgG4/IgG ratio 89.5%)。

認めた。血液検査では IgG4 154mg/dl と高値であったが、血算に異常値は認めず、CRP や血中アルブミン、リウマチ因子の上昇や、低アルブミン血症および低コレステロール血症も認めなかった (表 1)。

IgG4 関連リンパ節症の診断のもとアレルギー膠原病科で胸腹部 CT による全身精査を行い、現在病変は頭頸部領

域のリンパ節に局限しているため経過観察中である。

病理組織学的所見：摘出した検体は腫大したリンパ節であり (35×30×25mm, 25×20×13mm)、内部に大小のリンパ濾胞を認め、一部ではマントル帯と胚中心の境界が不明瞭であった (写真 6A)。濾胞間には多数の形質細胞と少量の好酸球を混じていた (写真 6B)。胚中心への血管

表 2 免疫染色結果, 使用抗体, メーカー, 希釈倍率

	メーカー	クローン	希釈倍率	染色態度
CD10	Dako	56C6	1/80	胚中心陽性
CD20	Dako	L26	1/400	胚中心陽性
CD21	Dako	1F8	1/50	胚中心陽性
bcl-2	Dako	124	1/100	胚中心陰性
IgG	ニチレイバイオサイエンス	A57H	希釈済み	濾胞間に陽性細胞
IgG4	Invitrogen	HP6025	1/1000	濾胞間に陽性細胞

2次抗体として EnVision™ + Dual Link (希釈済み, Dako) を使用した。

の侵入像は認めなかった。

免疫染色では, 胚中心に CD10 および CD20 陽性, bcl-2 陰性を示すリンパ球と, CD21 陽性の濾胞樹状細胞を認めた (写真 7A, B, C, D) (表 2)。

濾胞間に存在する形質細胞は IgG4 陽性を示すものが多く, その割合は IgG 陽性形質細胞の 89.5 %であった。胚中心を構成する細胞の免疫組織学的性状と IgG4 陽性形質細胞の分布より IgG4 関連リンパ節症 (Type II : Reactive follicular hyperplasia) の組織像に相当すると考えられた (写真 7E, F)。

病理組織学的診断 : IgG4 関連リンパ節症疑い。

考 察

IgG4 は, IgG1 ~ 4 のサブクラスのうち最も少なく, 主に慢性の抗原刺激を受けた時に産生される。役割・意義は現在のところ不明であるが, 補体結合性抗体による免疫複合体性炎症に拮抗, または IgE によるアレルギー性障害に拮抗するとも考えられている²⁾。

IgG4 関連疾患包括診断基準 (表 3)³⁾ のうち, 本症例は臨床的, 血液学的ならびに病理組織学的基準の全てを満たしていたため, IgG4 関連リンパ節症と診断された。本症例の組織像において, 線維化は認めなかったが, リンパ節では他臓器のような線維性硬化像や閉塞性静脈炎を認めることはまれである⁸⁾。

IgG4 関連リンパ節症は, 病理組織学的に 5 種類に分類されている⁴⁾。Type I (multicentric Castleman's disease-like) は全身性のリンパ節腫脹, 胚中心と濾胞間の拡大, 胚中心への血管侵入像および, 濾胞間の IgG4 陽性細胞浸潤を特徴とする。Type II (reactive follicular hyperplasia-like) はリンパ節腫脹が限局性で, リンパ濾胞と胚中心の過形成と, 濾胞間への IgG4 陽性細胞浸潤を特徴とする。Type III (interfollicular plasmacytosis and immunoblastosis) は全身性のリンパ節腫脹, 濾胞間の拡大と著明な血管増生およ

表 3 IgG4 関連疾患包括診断基準³⁾

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 (135mg/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
 - ② IgG4 陽性形質細胞浸潤 : IgG4/IgG 陽性細胞比 40 % 以上, かつ 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, 1,3 を満たすものを準確定群, 1,2 のみを満たすものを疑診群とする。

(厚生労働省 岡崎班・梅原班 2011)

表 4 IgG4 関連リンパ節症の組織分類

タイプ	組織型	IgG4 陽性細胞の分布	線維性硬化像	リンパ節腫脹
I	Multicentric Castleman's disease-like	濾胞間	なし	全身性
II	Reactive follicular hyperplasia-like	濾胞間	なし	限局性
III	Interfollicular expansion and immunoblastosis	濾胞間	なし	全身性
IV	Progressively transformed germinal centers-type	胚中心内	なし	限局性 / 全身性
V	Inflammatory pseudotumor-like	濾胞間	広範	限局性

び, 濾胞間に多数の IgG4 陽性細胞と免疫芽球の浸潤を認める。Type IV (progressive transformation of germinal center like) は限局性ないし全身性のリンパ節腫脹, 著明な濾胞過形成, 濾胞間の多数の好酸球と少量の形質細胞浸潤, 胚中心内への IgG4 陽性細胞浸潤を認める。Type V (inflammatory pseudotumor-like) は限局性のリンパ節腫脹, 広範な線維性硬化像を認め, リンパ濾胞の残存を特徴とする。病理学的特徴の概要を表 4 に示す。本症例は顎下リンパ節の限局性の腫脹, リンパ濾胞の過形成と濾胞間への IgG4 陽性細胞浸潤を特徴とすることから, IgG4 関連リンパ節症 type II と診断された。

鑑別すべき疾患として, 濾胞性リンパ腫が挙げられる。濾胞性リンパ腫は多数のリンパ濾胞が緊密に増生し, 胚中心とマントル帯との境界が不明瞭となり, 胚中心の明帯と暗帯の極性が消失し, 胚中心および濾胞間での中心芽球の増殖が特徴である⁵⁾。また濾胞性リンパ腫の胚中心は免疫組織学的に bcl-2 陽性を示す。本症例はリンパ濾胞の過形成と, 一部で胚中心の不明瞭化が見られたが, 濾胞間領域が豊かで, 胚中心は bcl-2 陰性を示したため, 濾胞性リン

パ腫は否定された。

次いで、反応性濾胞過形成を示す病変に多中心性 Castleman 病 (Multicentric Castleman's disease : MCD), リウマチ性リンパ節症や、他の自己免疫疾患など、interleukin (IL)-6 の過剰産生によって形成される病態 (hyper IL-6 syndrome) が挙げられる。これらの疾患では、IgG4 関連疾患と共通する所見に、血液検査所見で IgG4 をはじめとするポリクローナルな高 γ グロブリン血症⁶⁾を認め、病理組織学的に反応性濾胞過形成、濾胞間の著明な形質細胞や免疫芽球の増生、血管増生をきたすことがある⁷⁾。しかし、hyper IL-6 syndrome では血清 IL-6 および CRP の上昇を認め、IgG4 以外の IgG サブクラス、IgA や IgM の上昇が見られるのに対し、IgG4 関連疾患ではこれらの所見が見られない^{8,9)}。MCD と IgG4 関連疾患の鑑別は特に困難とされているが¹⁰⁾、病変部組織に好酸球浸潤を認める場合は IgG4 関連疾患の可能性が高い⁷⁾。一方、血清 IL-6 値の上昇や CRP の上昇、貧血、血小板増多、低アルブミン血症および、低コレステロール血症を認める場合には MCD の可能性を考慮する必要がある¹⁾。本症例では血清 IL-6 値の測定は行っていないが、高コレステロール血症、高 IgG4 血症以外に特記すべき所見を認めなかったため、総合的に IgG4 関連疾患と診断した。

現在のところ IgG4 関連疾患の病因は明らかではないが、制御性 T 細胞が IL-10 や transforming growth factor- β を放出し、組織の線維化や IgG4 産生を促進していると考えられている。また制御性 T 細胞が産生するサイトカインが Th2 細胞のサイトカイン放出を促進し、IgE 産生や好酸球浸潤をもたらすと考えられている¹¹⁾。IgG4 関連疾患では I 型アレルギーの合併が多く、正木ら¹²⁾は、64 例の IgG4 関連疾患の症例のうち 40.6% でアレルギー性鼻炎、14.1% で気管支喘息の合併を報告している。本症例でも花粉症の既往を認めた。

IgG4 関連疾患の代表例としては、自己免疫性膵炎、Mikulicz 病、下垂体炎、硬化性胆管炎、間質性腎炎、炎症性偽腫瘍、リンパ節炎、間質性肺炎、前立腺炎などがある¹³⁾。IgG4 関連疾患の場合、全身的な病変分布の評価が重要であり、CT や¹⁸F-FDG-PET-CT による全身の精査が有用とされている⁹⁾。本症例においては胸腹部 CT では左肺上葉胸膜下に限局したすりガラス陰影と脂肪肝を認めた。肺病変に関しては現在のところ陳旧性肺炎の疑いの診断であるが、IgG4 関連疾患の肺病変は多彩な画像を示すため、経過観察が必要と考える¹⁴⁾。

治療はステロイド全身投与が著効するとされ、prednisolon 中等量 (0.6mg/kg/day) から開始し、1～2 週ごと

に 2.5mg ずつ減量する漸減療法が推奨されている¹⁵⁾。しかし、病変が涙腺や唾液腺に限局し、自覚症状の乏しい場合には経過観察を行う場合もある⁹⁾。本症例では現在のところ病変が限局しており、自覚症状も認めないため、現在外来経過観察中である。

結 論

今回われわれは、顎下リンパ節に生じた IgG4 関連リンパ節症の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

利益相反 本論文について利益相反はありません。

引用文献

- 1) 久保田万理恵, 中条恭子, 安松隆治: 長期間診断に苦慮した IgG4 関連疾患 (Mikulicz 病) 例. 耳鼻臨床, 106 : 131-137, 2013.
- 2) 三森明夫: 自己免疫性の肝疾患と、IgG4 関連疾患: 膠原病診療ノート. 第 3 版, 日本医事新報社, 東京, 244-246, 2013.
- 3) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 他: IgG4 関連疾患包括基準 2011. 日内会誌, 10 : 795-804, 2012.
- 4) Sato, Y., Notohara, K., Kojima, M., et al.: IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders. Pathol Int, 60 : 247-258, 2010.
- 5) Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., et al. (Eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC, Lyon, pp. 220-226, 2008.
- 6) Nishimoto, N., Terao, K., Mima, T., et al.: Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood, 112 : 3959-3964, 2008.
- 7) 中村悦子, 豊住久人, 伊戸田愛, 他: IgG4 関連リンパ節症と考えられた 3 例. 診断病, 26 : 204-209, 2009.
- 8) Sato, Y., Kojima, M., Takata, K., et al.: Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. Mod Pathol, 22 : 589-599, 2009.
- 9) 正木康史, 梅原久範: IgG4 関連疾患 (ミクリッツ病を含む). 内科, 109 : 1090-1093, 2012.
- 10) 原 悠, 新海正晴, 山口展弘, 他: IgG4 関連疾患と多中心性 Castleman 病の鑑別を要しステロイドが奏効した胸膜・リンパ節炎の 1 例. 日呼吸誌, 2 : 544-549, 2013.
- 11) Stone, J.H., Zen, Y., Deshpande, V.: IgG4-related disease. N Engl J Med, 366 : 539-551, 2012.
- 12) 正木康史, 梅原久範: IgG4 関連疾患 (ミクリッツ病) とシェーグレン症候群—19 世紀より続いた 2 つの病気をめぐる議論, そして今後. 医学のあゆみ, 236 : 175-181, 2011.
- 13) 森本尚孝, 氏家はる代, 堀元直哉, 他: 不明熱の精査中に診断し得た IgG4 関連疾患の一例. 三豊総合病院雑誌, 31 : 57-63, 2010.
- 14) Zen, Y., Inoue, D., Kitao, A., et al.: IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J of Surg Pathol, 33 : 1886-1893, 2009.
- 15) 木村知己, 太田茂男: 上眼瞼腫瘍にて診断された IgG4 関連疾患の 1 例. 日形会誌, 32 : 21-25, 2012.