

後腹膜線維症を合併した IgG4 関連 Mikulicz 病の 1 例

Systemic IgG4 related disease, a case of Mikulicz disease complicated by retroperitoneal fibrosis

藤井隆文^{1*}・岩西宏樹¹・西 佳代¹・西 起史¹・金丸知寛²・
片岡仁美³・市村浩一⁴

Takafumi Fujii^{1*}・Hiroki Iwanishi¹・Kayo Nishi¹・Okihiko Nishi¹・Tomohiro Kanamaru²・
Hitomi Kataoka³・Koichi Ichimura⁴

【要約】 背景：Mikulicz 病は涙腺、唾液腺が対称的に腫脹する原因不明の疾患である。近年血中 IgG4 高値を呈する疾患であると考えられ、血中 IgG4 上昇を伴う全身性疾患の合併が報告されている。今回両眼瞼腫脹と血中 IgG4 高値を示し、後腹膜線維症を合併した Mikulicz 病を報告する。

症例：65 歳男性。両眼瞼腫脹で来院し Mikulicz 病、IgG4 関連疾患を疑った。近医泌尿器科にて CT で左後腹膜腫瘍を指摘され、治療中であった。

所見および経過：血中 IgG4 1,980mg/dL と上昇。病理所見では後腹膜に IgG4 陽性細胞を認め、臨床的に IgG4 関連疾患と診断し、ステロイド内服治療を行った。

結果：両眼瞼腫脹および後腹膜腫瘍は著明に軽減し維持量で経過観察中である。

【キーワード】 IgG4, Mikulicz 病, ステロイド治療, 後腹膜腫瘍

緒言

1892 年に Johann Mikulicz が涙腺と唾液腺の対称性腫脹のある 1 例を報告し¹⁾、その後白血病、結核、サルコイドーシスなどの基礎疾患をもつものは Mikulicz 症候群、もたないものは Mikulicz 病、と呼ばれるようになった。

Mikulicz 病と Sjögren 症候群はともに涙腺、唾液腺腫脹を呈する病態であり、病理学的な同一性、すなわち実

質への円形細胞浸潤、導管上皮細胞の増殖と導管狭窄から、現在では Mikulicz 病は Sjögren 症候群の一亜型にすぎないと欧米では考えられ²⁾、論文などでも Mikulicz 病としての報告が減ってきた。

しかし近年、日本で Mikulicz 病が見直され、臨床的には腺腫脹が持続性で腺分泌障害は軽度、ステロイド反応性が良好、血清学的に自己抗体に乏しいなどの臨床像、経過を示すため、典型的な Sjögren 症候群とは異なった疾患であると考えられるようになってきた。すなわち、乾燥症状に乏しく、全身の自己免疫疾患を合併しやすく、血中 IgG4 の高値、ステロイドに反応性が良い、などの特徴的な臨床像を呈する疾患であると考えられるようになってきた。今回、涙腺腫脹に後腹膜線維症を合併し、ステロイドに著効を示した症例を経験したので報告する。

症例

【症例】 65 歳、男性。

1 西眼科病院 Nishi Eye Hospital

2 宝生会大阪 PL 病院泌尿器科 Department of Urology, Hoshokai PL Hospital

3 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科地域医療人材育成講座 Department of Primary Care and Medical Education, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

4 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学腫瘍病理 Departments of Pathology and Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

* 別刷請求先：537-0025 大阪府大阪市東成区中道 4-14-26

西眼科病院 藤井隆文
(2012 年 1 月 13 日受理)

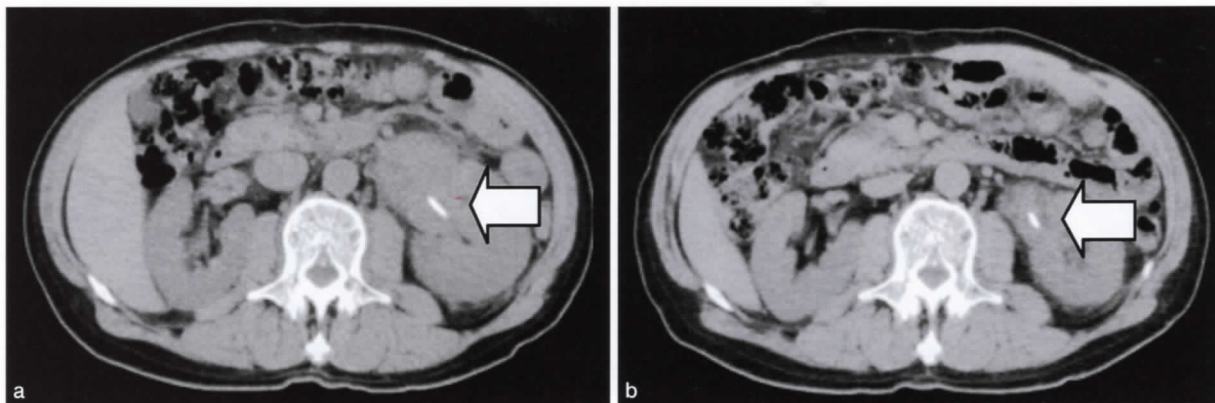


図1 腹部CT所見

a: 治療前. 後腹膜線維症を認める(矢印). b: 治療後. 腫瘍の縮小を認める(矢印).

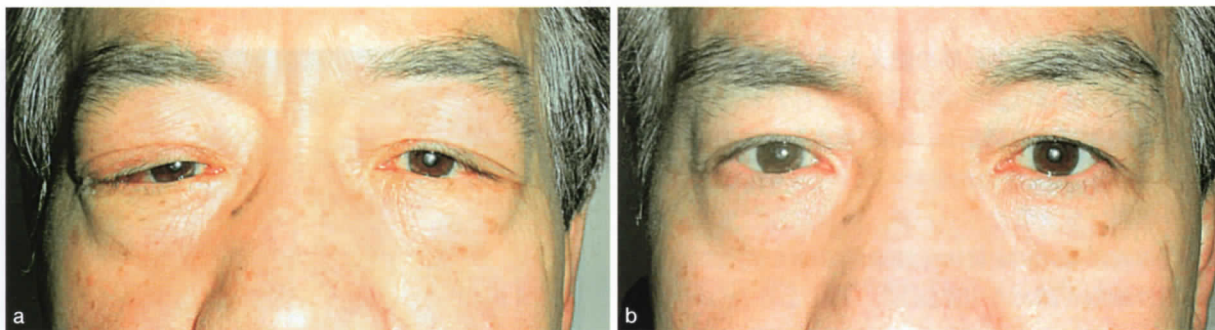


図2 前眼部所見

a: 治療前. 両側性的上眼瞼腫脹を認める. b: 治療後. 眼瞼腫脹の改善を認めた.

【主訴】 約1ヵ月前からの流涙, 眼精疲労.

【家族歴】 特記すべきことなし

【既往歴】 2007年8月, 健診にて左腎, 腎盂尿管周囲腫瘍を指摘され, 近医某総合病院泌尿器科にて経過観察中であった. 腹部CT, MRIにて, 左腎盂尿管周囲に腫瘤性病変を認め, 同年9月に経皮的針生検施行. その結果, 病理組織的に炎症性腫瘤としてその大きさを経過観察中であった.

2009年8月の腹部CTにて, 腫瘤の増大を認め(図1a), 尿管鏡検査施行. 尿路内には腫瘍性病変を認めず, 炎症性所見が再確認された. しかし, 腫瘍の大きさから, 悪性を否定できず, 後腹膜線維症との診断であったが, 開腹生検も予定されていた.

【現病歴】 2009年10月1日初診. 視力は右0.6p ($1.2 \times S + 1.25D \subset C - 0.75D$ A30°), 左0.6p ($1.2 \times S + 1.25D \subset C - 0.50D$ A150°), 眼圧は右29mmHg, 左17mmHg. 前眼部, 中間透光帯, 眼底に異常は認めなかった. Schirmer I法変法は右10mm, 左12mm.

2010年1月7日の再診時, 1ヵ月前から右眼瞼腫脹悪

化を自覚(図2a). 眼乾燥感はないが, 両上眼瞼に違和感があった.

【眼所見】 他覚的にも両上眼瞼に著明な腫脹を認める. 両上眼瞼耳側に腫瘤を触知する. 両耳下腺, 顎下腺に腫瘤触知せず. 眼球運動: 複視を認め, Hessチャートにて右眼の上転, 内転の制限を認めた. 視野は異常なし. 眼底所見も異常なし.

【血液検査】 CBC: 異常なし, TP 9.5mg/dL, 肝機能, 腎機能正常. 血清アミラーゼ, リゾチーム正常. 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体正常. ACE 14.2 IU/mL (基準値 8.3 ~ 21.4 IU/mL), RF 定量 90 IU/mL (基準値 20 IU/mL 未満), IgG 3,383mg/dL (基準値 870 ~ 1,700mg/dL). IgGサブクラス: IgG1=1,950mg/dL (基準値 320 ~ 748mg/dL), IgG2=1,280mg/dL (基準値 208 ~ 754mg/dL), IgG3=70.3mg/dL (基準値 6.6 ~ 88.3mg/dL), IgG4=1,980mg/dL (基準値 4.8 ~ 105mg/dL). ツベルクリン反応は陰性.

【画像所見】 眼窩CT: 両側涙腺腫脹を認める(図3a). 耳下腺, 顎下腺の腫脹は認めず. 眼窩MRI T2強

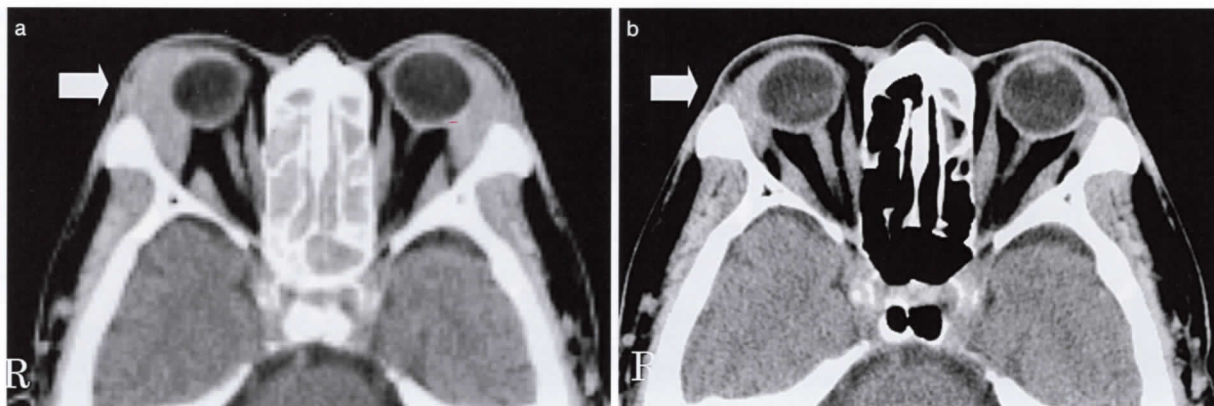


図3 眼窩部CT所見

a: 治療前、両涙腺腫脹を認める(矢印)。b: 治療後、涙腺腫脹の縮小を認める(矢印)。

調画像では外直筋、上下直筋の肥大を認める(図4)。

【病理検査】 検体は前医泌尿器科にて行われた、後腹膜、腎生検組織標本を借用し、病理検査としてHE染色および抗IgG4抗体免疫染色を行った。その結果HE染色では、後腹膜、腎実質にリンパ球、形質細胞の集簇、線維化を認めた。抗IgG4抗体免疫染色では、間質に有意にIgG陽性細胞を認めた(図5a,b)。以上よりIgG4関連Mikulicz病の現行の診断基準から(表1)、理学的所見、画像、血液検査、病理組織より、高IgG4血症を呈するMikulicz病と診断した。

【治療・経過】 2010年1月20日より、プレドニゾン30mg/日で内服開始。1月27日、触診にて左涙腺部腫脹消失、右涙腺腫脹は著明に縮小。自覚症状も著明に改善した。

眼窩部CTでも両涙腺腫大の著明な縮小を認めた(図3b)。約2週間で5mgごとプレドニゾン量を漸減し、現在維持量としてプレドニゾン15mg/日を投与中。症状の悪化を認めていない。今後漸減する予定である。後腹膜腫瘍も同様に画像にて著明に縮小し、プレドニゾン減量にて増大はない(図1b)。

また本症例では、ステロイド治療中に、ステロイド起因性と思われる、耐糖能異常を認め血糖コントロール中である。経過中、2010年10月下旬より、両顎下リンパ節腫脹を認め、耳鼻科にて上咽頭癌疑いにて生検が行われた。病理組織からびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断。PETでも左腎盂周辺に集積を認めた。血液内科にて化学療法施行中である。

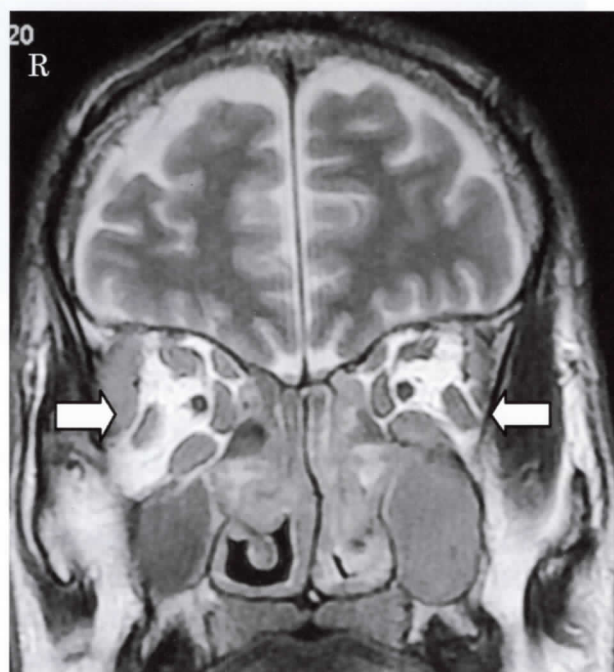


図4 MRI所見

冠状断ではT2強調画像で外直筋、上下直筋の肥大を認める(矢印)。

考按

本症例は当初、泌尿器科で後腹膜線維症として診断を受けていた。治療経過中に眼瞼腫脹を呈したので当院を受診した。その結果Mikulicz病の原因として血中IgG4高値があることから、IgG4関連疾患として治療を進めた。

これまで血中IgG4との関連が示唆されている病態に自己免疫性膵炎があり³⁾、自己免疫性膵炎にSjögren症

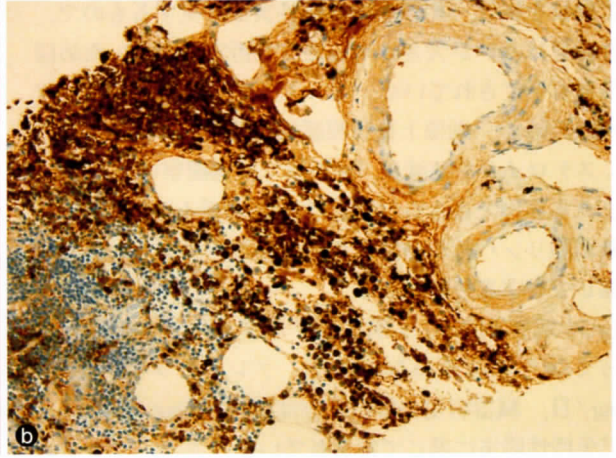
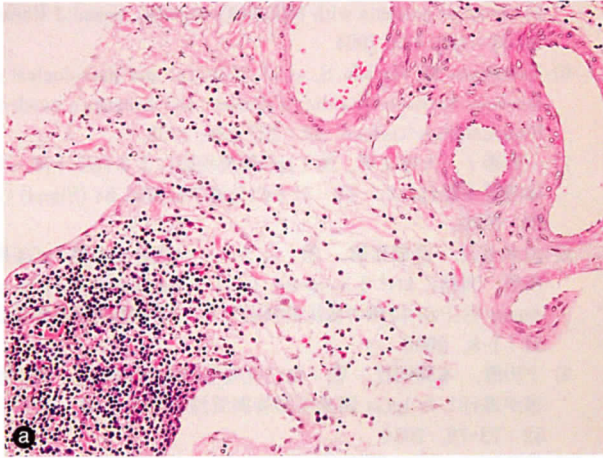


図5 後腹膜組織所見
a: HE染色(×100). リンパ球, 形質細胞の浸潤を認める. b: IgG4免疫染色(×100). IgG4陽性形質細胞浸潤を多数認める.

候群が合併する例⁴⁾も報告されてきた.

その後, Mikulicz病で高IgG4血症が観察されMikulicz病もIgG4関連疾患の一つで⁵⁾, その涙腺・唾液腺組織中に, 自己免疫性膵炎の膵組織と同様に, 著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を認める報告がなされた⁶⁾. さらにMikulicz病でのIgG4陽性形質細胞は, 膵臓, 涙腺, 唾液腺のみならず, 全身にも認められ, IgG4に関連する病変として, 下垂体炎⁷⁾, 甲状腺炎⁸⁾, 尿管間質性腎炎⁹⁾, 間質性肺炎¹⁰⁾, 硬化性胆管炎¹¹⁾, 後腹膜線維症^{12,13)}, など全身に広範にわたることが報告されている. また山本ら⁸⁾の論文では, 全身性IgG4関連疾患の約8割にMikulicz病が認められ, 涙腺唾液腺分泌低下は約6割に認められたが軽度であった. 本症例ではSchirmerテスト10/12mmで涙液分泌は正常範囲内であり, 乾燥症状は認めなかった. Sjögren症候群の診断は否定的である.

全身合併症を有し, 上眼瞼腫脹を呈するその他の眼窩偽腫瘍の鑑別疾患として, 結核, サルコイドーシス, Sjögren症候群等を考慮に入れ, 本症例では自己抗体をはじめとする血液検査を行ったが, 血中総蛋白, 血中リウマチ因子のみ軽度上昇を示した. このことから, これらの疾患は否定してよいと考えられた.

血中IgG4が著明な高値を示したこと, さらに腎, 後腹膜の検体でIgG4陽性細胞が有意に認められたことにより, IgG4関連疾患としてのMikulicz病として診断し, 治療を行った. 画像などによる全身検索では, 後腹膜線維症以外の臓器に病変は認められなかった. また本症例では, 両涙腺の腫脹は画像でも認められたが, 顎下腺, 耳下腺腫脹は認められなかった.

表1 IgG4関連Mikulicz病の現行の診断基準

1. 涙腺, 耳下腺, 顎下腺の持続性(3ヵ月以上), 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, 唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4陽性/IgG陽性細胞が50%以上)を認める.

項目1と, 項目2または項目3を満たすものを, IgG4関連Mikulicz病と診断する.

また, サルコイドーシス, Castleman病, Wegener肉芽腫症, リンパ腫, 癌を鑑別する.

2008年の日本シェーグレン症候群研究会(代表世話人: 筑波大 住田孝之教授)にて承認.

表1に現行の診断基準を挙げる. 以上より今回涙腺での生検には至っていないが, 高IgG4血症, 合併臓器での後腹膜組織にIgG4陽性形質細胞が認められたことからIgG4関連Mikulicz病と診断, さらにステロイド治療が著効したことより, 診断はほぼ確定的であると思われる.

特発性後腹膜線維症は, 40～60歳前後の男性に好発し, 境界不明瞭な線維組織が大動脈や尿管を取り囲む疾患である. また, 原因は明らかでないが自己免疫の関与が示唆され, 治療法はステロイドが有効であるといわれている¹⁴⁾.

後腹膜線維症も血中IgG4高値, さらに病理学的にもリンパ球形質細胞浸潤, IgG4陽性細胞が認められIgG4関連疾患であるとの報告がある¹⁵⁾が, Mikulicz病に合併した後腹膜線維症の報告は数少ない.

本症例では, CTにて後腹膜に腫瘤が認められ, 経皮

的に生検を施行，組織学的に慢性炎症を呈するもので，悪性所見はないが大きさから悪性を否定できないため開腹生検も予定されていた．しかし当科でのプレドニゾン内服開始後，画像上後腹膜腫瘤は速やかに縮小したので，ステロイドを漸減し，維持量で経過観察中である．

また本症例でもみられたように，最近 IgG4 関連疾患に B 細胞リンパ腫が合併するとの報告¹⁶⁾があり，経過を注意して見守る必要がある．

IgG4 関連 Mikulicz 病に対するステロイド治療にあたっては，腺腫脹のみの場合，プレドニゾン 20～30mg/日，臓器病変合併の場合は 40～50mg/日¹⁷⁾と，自己免疫性膵炎に準じて行われている．また，プレドニゾン 30～40mg/日から開始し，2～4 週投与後に臨床徴候の改善をみながら維持量 (2.5～5mg) まで漸減する方法があり¹⁸⁾，今回我々は，年齢も考慮し，プレドニゾン 30mg/日で開始した．眼，腎，後腹膜の著明な症状の軽減と腫瘤の縮小を認め，漸減を行っているが，再発する可能性もある．加えて，後腹膜線維症の再発は水腎症から腎不全に至る可能性がある¹⁹⁾．このように IgG4 関連 Mikulicz 病では，他科との連携，その他の IgG4 関連の全身合併症の検索を十分行う必要があると考えられる．ステロイドによる合併症に関しても慎重な経過観察が必要である．

文献

- 1) Mikulicz J : Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen. Beiträge zur Chirurgie. Festschrift gewidmet. Theodor Billroth, Stuttgart, 610-630, 1892.
- 2) Morgan WS, Castleman B : A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. Am J Pathol 29 : 471-503, 1953.
- 3) Yoshida K, Toki F, et al : Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 40 : 1561-1568, 1995.
- 4) 中島守夫, 星野 洋, 他 : シェーグレン症候群に合併した慢性膵炎の 1 例. 膵臓 12 : 463-468, 1997.
- 5) Yamamoto M, Ohara M, et al : Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. Scand J Rheumatol 33 : 432-433, 2004.
- 6) Yamamoto M, Harada S, et al : Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 44 : 227-234, 2005.
- 7) 三好智子, 大塚文男, 他 : IgG 関連疾患による視床下部・下垂体障害が疑われた一例. 日本内分泌学会雑誌 84 (Suppl) : 87-89, 2008.
- 8) 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 IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) 40 例の臨床的検討から. 日本臨床免疫学会誌 31 : 1-8, 2008.
- 9) 才田優, 本間則行, 他 : 自己免疫性膵炎の治療後，腎機能障害が進行した IgG4 関連尿管間質性腎炎の 1 例. 日腎会誌 52 : 73-79, 2010.
- 10) 松井祥子 : IgG4 関連疾患の肺病変. 日本胸部臨床 67 : 378-386, 2008.
- 11) 関野誠史郎, 小久保健太郎, 他 : 後腹膜線維症を合併した IgG4 関連硬化性胆管炎の 1 例. 日臨外会誌 70 : 3640-3645, 2009.
- 12) Hamano H, Kawa S, et al : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet 359 : 1403-1404, 2002.
- 13) 小口智彦, 岡田正人, 他 : IgG4 関連硬化性疾患による後腹膜線維症の 1 例. 泌尿器科紀要 55 : 745-748, 2009.
- 14) Vaglio A, Salvarani C, et al : Retroperitoneal fibrosis. Lancet 367 : 241-251, 2006.
- 15) Zen Y, Onodera M, et al : Retroperitoneal fibrosis : a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. Am J Surg Pathol 33 : 1833-1839, 2009.
- 16) Cheuk W, Yuen HK, et al : Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis : a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. Am J Surg Pathol 32 : 1159-1167, 2008.
- 17) Yamamoto M, Harada S, et al : Beneficial effects of steroid therapy for Mikulicz's disease. Rheumatology (Oxford) 44 : 1322-1323, 2005.
- 18) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班 : 自己免疫性膵炎の治療. 膵臓 20 : 343-348, 2005.
- 19) Miura H, Miyachi Y : IgG4-related retroperitoneal fibrosis and sclerosing cholangitis independent of autoimmune pancreatitis. A recurrent case after a 5-year history of spontaneous remission. JOP 10 : 432-437, 2009.