

Mikulicz's Disease Demonstrating an Enlargement of the Pancreas

Yusuke GOTO¹⁾, Katsuhisa MIYAKE¹⁾, Tetsuhiko YASUNO¹⁾,
Hitoshi NAKASHIMA¹⁾, Mika SETO²⁾, Toshihiro KIKUTA²⁾
and Takao SAITO¹⁾

¹⁾ Division of Nephrology and Rheumatology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : A 79-year-old female presented with bilateral submandibular and parotid gland swelling and symptoms of oral dryness. Sjogren's syndrome was suspected, but neither anti-SS-A nor anti-SS-B antibodies were positive. The value of serum IgG4 was sufficiently high. Abdominal CT revealed swelling of the pancreas. Immunohistochemical analysis showed abundant IgG4-positive plasma cell infiltration in the biopsied submandibular gland tissue. The patient was finally diagnosed with Mikulicz's disease, and 30mg/day prednisolone was administered. The sizes of the submandibular and parotid glands were reduced immediately. The swelling of the pancreas also decreased. Since autoimmune pancreatitis has been recognized as a distinct entity, a novel clinicopathological IgG4-related systemic disease has been proposed based on the histological and immunohistochemical findings of dense infiltration of IgG4-positive plasma cells with interstitial fibrosis. However, when there is swelling of the salivary glands, it is necessary to consider Mikulicz's disease in the differential diagnosis, and systemic evaluations for complications with other IgG4 diseases is necessary.

Key words : Mikulicz's disease, IgG4 related disease, IgG4, Cervical tumor

膵腫大を伴ったミクリッツ病の一例

後藤 雄輔¹⁾ 三宅 勝久¹⁾ 安野 哲彦¹⁾
中島 衡¹⁾ 瀬戸 美夏²⁾ 喜久田利弘²⁾
齊藤 喬雄¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科

²⁾ 福岡大学医学部歯科口腔外科

要旨 : 症例は79歳女性。両側顎下腺，耳下腺の腫大，口腔内乾燥症状があり，当院受診。シェーグレン症候群が疑われたが，血液検査で抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体ともに陰性であった。腹部 CT では膵腫大が見られた。血清 IgG4 が高値であり，顎下腺と口唇生検で IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めたことからミクリッツ病と診断した。プレドニゾロンの投与により顎下腺，耳下腺および膵腫大は急速に縮小した。近年，自己免疫性膵炎，後腹膜線維症，硬化性胆管炎，硬化性唾液腺炎，特発性膜性腎症などの疾患は IgG4 関連疾患と考えられている。唾液腺の腫大がある場合はミクリッツ病も鑑別診断に挙げ，自己免疫性膵炎の合併などの全身評価が必要である。

キーワード : ミクリッツ病，IgG4 関連疾患，IgG4，頸部腫瘍

はじめに

ミクリッツ病は涙腺，唾液腺などの外分泌腺に無痛性，対称性の腫脹および乾燥症状を呈する原因不明の疾患である．高 IgG4 血症を呈し，組織学的には IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め，ステロイドが著効するという特徴を有した疾患である．今回，両側顎下腺，耳下腺の対称性腫脹，腭腫大を認め，顎下腺，口唇生検にて診断に至ったミクリッツ病の症例を経験したので報告する．

症 例

症例は79歳女性．主訴は，両側顎下部，耳下部の腫脹，口腔内乾燥感．

既往歴：大腸癌．

現病歴：多数歯の抜歯を受けた2ヶ月後に両側顎下部の硬い腫瘍に気づいた．腫瘍は徐々に増大するも，発熱や疼痛はなかった．福岡大学病院口腔外科を受診し，頸部エコーにて多房性嚢胞性腫大と頸部 MRI 検査で両顎下腺の慢性炎症性変化を指摘された．その後，腹部造影 CT にて腭腫大が認められ，初発症状発症後，6ヶ月経過したところで両側耳下腺の硬い腫瘍も生じ，唾液分泌減少を自覚するようになった．翌月に顎下腺・耳下腺腫瘍，腭腫大に対する精査加療目的にて当科入院となった．

入院時現症：身長 146.8cm，体重 45.0kg，体重減少は

認めなかった．体温36.4℃，血圧 83/61mmHg，脈拍 86/min．頸部には両側顎下部腫瘍（3×4cm），耳下部腫瘍（3×5cm）を認めた（図1）．ともに弾性硬で，自発痛・圧痛なかった．心音，呼吸音に異常はなし．腹部には自発痛や圧痛はなく，肝臓・脾臓の腫大もなかった．四肢に浮腫はなく，表在リンパ節は触知しなかった．神経学的に異常はなかった．

入院時検査所見（表1，2）：検尿検便異常なし．WBC 4,300/μl（Neut 49.3%，Eo 3.1%，Mo 7.7%，Ly 39.4%，Ba 0.5%），Hb 11.6g/dl，Plt 18.8万/μl，肝機能および腎機能に異常なし．ESR 141mm/hr，CRP 0.1mg/dl，血清学的検査では IgG 2,430mg/dl，IgG4 605mg/dl（24.9%），IgA 182mg/dl，IgM 53mg/dl，IgE 450IU/ml であった．抗核抗体，リウマトイド因子は陰性．抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体はともに陰性であった．C3 61mg/dl，C4 <6mg/dl，CH50 24U/ml と低補体血症を認めた．各種腭腫瘍マーカーは陰性であった．頭部単純 MRI では，両側顎下腺，耳下腺の対称性腫大を認めた（図2）．腹部超音波検査で腭腫大があり，腹部造影 CT でも辺縁不整を伴う腭腫大を認めた（図3）．Ga シンチグラフィでは，両顎下腺，耳下腺に対称性に集積があり，脾臓にも集積を認めた（図4）．対称性の顎下腺，耳下腺腫大と唾液腺分泌低下を認めるものの，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体がともに陰性であることからシェーグレン症候群は否定的と考えられた．血清 IgG4 が高値であることからミクリッツ病を疑い，確定診断を得るために顎下腺生検と口唇生検を施行した．

表1 入院時検査所見

検尿		生化学			
Prot	(-)	TP	8.3g/dl	CRP	0.1mg/dl
OB	(-)	Alb	53.4%		
NAG	8.3IU/l	1	2.2%	IgG	2,430mg/dl
2MG	<50mg/dl	2	9.5%	IgG1	40.1%
			6.9%	IgG2	29.3%
			28.0%	IgG3	5.59%
検便			4.0g/dl	IgG4	24.9%
OB	(-)	Alb	26U/L	IgA	182mg/dl
		AST	13U/L	IgM	53mg/dl
血算		ALT	226U/L	IgE	450IU/L
WBC	4,300/μl	LDH	151U/L	C3	61mg/dl
Neut	49.6%	ALP	14U/L	C4	<6mg/dl
Ly	39.4%	GTP	0.7mg/dl	RF	24IU/ml
Eo	3.1%	T-Bil	102U/l	抗核抗体	80倍
Mo	7.7%	Amy	264mg/dl	抗 SS-A 抗体	(-)
Ba	0.5%	TC	87mg/dl	抗 SS-B 抗体	(-)
RBC	360 × 10 ⁴ /μl	TG	15mg/dl	CA19-9	6U/ml
Hb	11.6g/dl	BUN	0.5mg/dl	CEA	1.3ng/ml
Ht	36.1%	Cr	3.6mg/dl	Span-1	8.5U/ml
Plt	18.8 × 10 ⁴ /μl	UA	138mEq/l	DUPAN-II	<25U/ml
		Na	4.3mEq/l	elastase1	630ng/ml
ESR	141mm/hr	K	102mEq/l	lipase	76U/L
		Cl	9.4mEq/l		
		Ca (補正)	91mg/dl		
		Glu			

表2 治療後検査所見

血算		生化学			
WBC	8,400/μl	TP	6.8g/dl	K	4.6mEq/l
Neut	68.8%	Alb	4.1g/dl	Cl	104mEq/l
Ly	26.6%	AST	24U/L	Ca(補正)	9.7mEq/l
Eo	0.0%	ALT	33U/L	Glu	128mg/dl
Mo	4.4%	LDH	264U/L	CRP	0.1mg/dl
Ba	0.2%	ALP	209U/L	IgG	1,030mg/dl
RBC	366 × 10 ⁴ /μl	GTP	32U/L	IgE	152IU/L
Hb	11.9g/dl	Amy	89U/l	C3	110mg/dl
Ht	37.3%	BUN	23mg/dl	C4	13mg/dl
Plt	22.5 × 10 ⁴ /μl	Cr	0.5mg/dl		
		UA	2.8mg/dl		
		Na	139mEq/l		



図1 治療前両顎下腺の圧痛のない弾性硬、可動性良好な腫瘤を認める。治療開始2週間後両顎下腺の縮小を認める。

病理組織では、口唇、顎下腺ともに IgG4 陽性形質細胞浸潤があり(図5),以上より自己免疫性腭腫を合併するミクリッツ病と診断した。プレドニゾン 30mg/日の投与を開始した。投与開始後は速やかに顎下腺,耳下腺は縮小し,口腔内乾燥感は消失し,退院となった(図1)。ステロイド漸減後も再燃は認めず,血清 IgG, IgE は低下し,低補体血症も改善した。

考 察

ミクリッツ病は涙腺,唾液腺が対称性に腫脹する原因

不明の疾患である。涙腺,唾液腺の腫脹,口腔内乾燥症状という点ではシェーグレン症候群と類似する。しかし,臨床的にはシェーグレン症候群の腺腫脹は反復的で自然消退を繰り返すが,ミクリッツ病の腺腫脹は対称性持続性である。病理組織学的には,シェーグレン症候群では,外分泌腺へリンパ球が浸潤し,腺組織の破壊を特徴とするが,ミクリッツ病では腺組織の破壊はなく,浸潤している形質細胞は IgG4 陽性細胞であることが特徴である。また,同時にミクリッツ病では,血清 IgG4 値が上昇することも知られている。シェーグレン症候群では抗 SS-A 抗体,抗 SS-B 抗体をはじめとする様々な

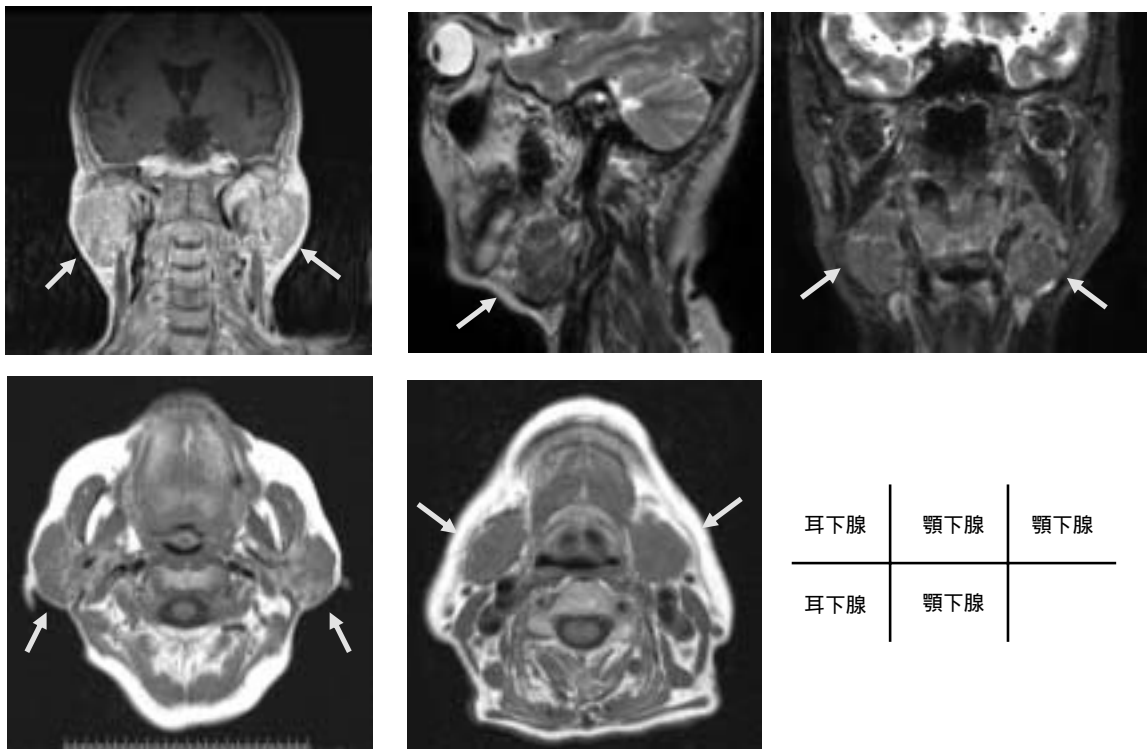


図2 頭部単純 MRI (耳下腺, 顎下腺)
腫大した耳下腺, 顎下腺を認める.

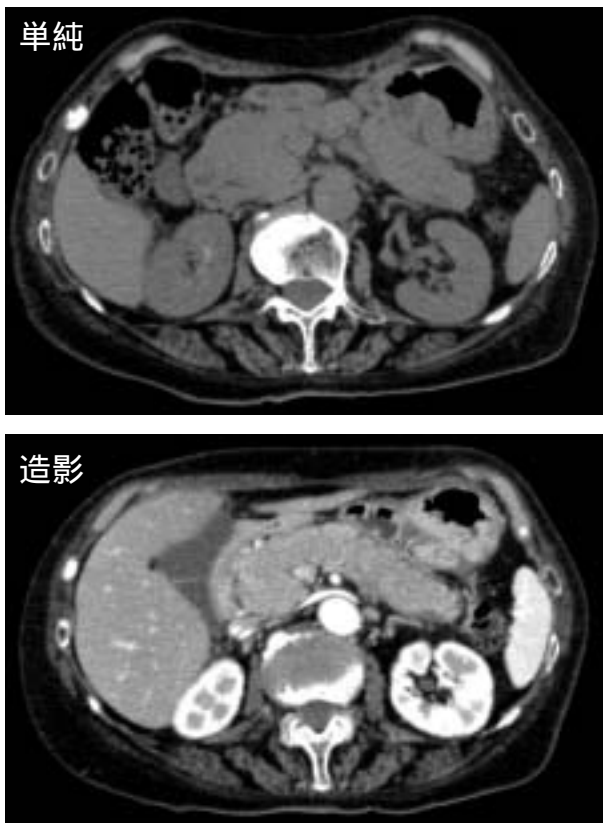


図3 腹部単純・造影 CT
辺縁やや不整な腫大した膵臓を認める.

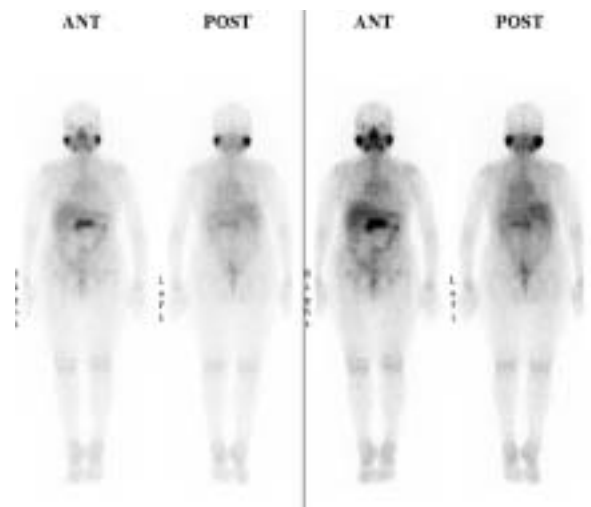
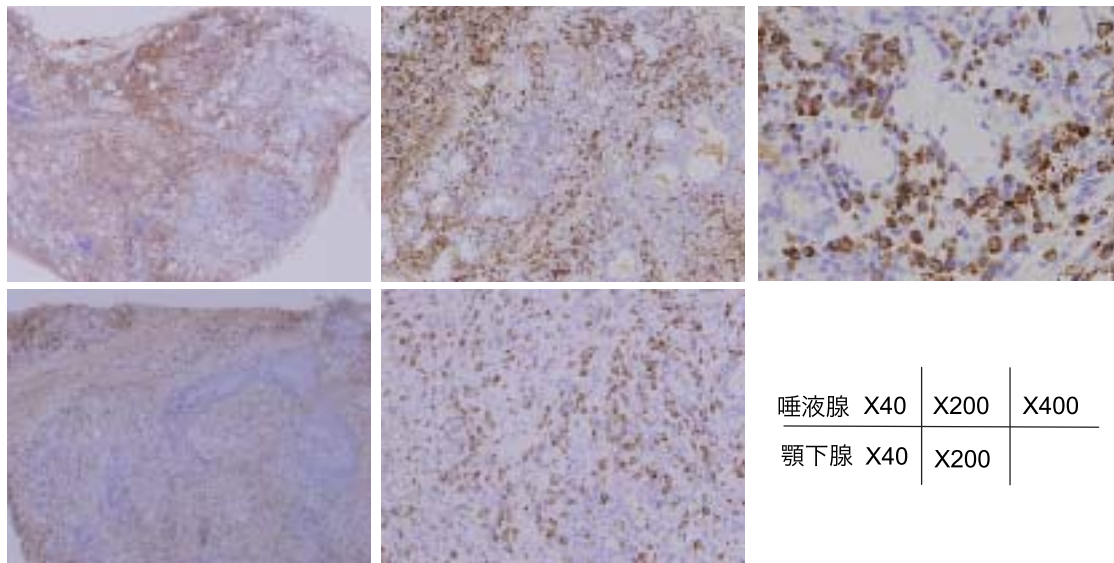


図4 Ga シンチグラフィー
両耳下腺, 両顎下腺および膵臓に集積を認めた.



唾液腺	X40	X200	X400
顎下腺	X40	X200	

図5 唾液腺，顎下腺 IgG4 免疫染色
唾液腺，顎下腺組織の間質に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める。

自己抗体の出現を認めるのに比して，基本的にミクリッツ病では，これら自己抗体は陰性であることも特徴的である¹⁾．本症例は，両側顎下腺，耳下腺の腫大を認め，シェーグレン症候群が疑われたものの，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体ともに陰性であり，唾液腺，耳下腺，唾液腺生検組織でも，シェーグレン症候群に認められる典型的な腺組織の破壊像はなく，IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた．また，血清 IgG4 値が高値であったことからミクリッツ病と診断した．

2001年 Hamano らが，自己免疫膵炎が高 グロブリン血症を示し，とりわけ IgG4 の産生が亢進していることを報告して以来²⁾，硬化性胆管炎，後腹膜繊維症，間質性腎炎，自己免疫性下垂体炎などの高 IgG4 血症を示す病態との関連が報告されてきている．ミクリッツ病も，代表的な疾患の一つであり，これらの IgG4 の高値を示すとともに，相互に合併することが多いことも報告されている．このため，それぞれの病態は，IgG4 が関連する全身性疾患（IgG4-related systemic disease）の一表現型として認識されるようになってきた^{3,4)}．実際，本症例では，ガリウムシンチ検査で取り込みを示す腭腫大があり，明らかな膵炎の症状は認めなかったが，ステロイド投与後，所見は消失したことから自己免疫性膵炎の合併が強く疑われた．

ミクリッツ病は，シェーグレン症候群の一亜型と考えられてきた⁵⁾．しかし，最近，両疾患では，病像，血清 IgG4 値，ステロイドの奏効性が大きく異なることから，この二つの病気は全く異なる疾患と考えられている^{6,7)}．ミクリッツ病患者の唾液腺では，シェーグレン症候群や健常者のそれに比べて IL-4, IL-5, IL-13 の mRNA 量

は亢進し，IFN- γ のそれは減少していることが示されている^{8,9)}．シェーグレン症候群もミクリッツ病ともに合併症として間質性腎炎を併発するが，それぞれの間質性腎炎の生検組織を用いたサイトカイン RNA の検討では，ミクリッツ病では，IL-4, IL-5, IL-10, TGF の mRNA 量がシェーグレン症候群に比して増加しており，両者のサイトカイン発現パターンは大きく異なっている．ミクリッツ病の病態では，naïve T 細胞が，Th2 細胞や制御性T細胞へ優位に分化し，シェーグレン症候群の病態とは大きく異なることが示唆されている¹⁰⁾．

IgG には4つのサブクラスが存在し，IgG4 は最も少ない分画で健常人では全 IgG の数%に過ぎない．Th2 細胞が産生する IL-4 により，B 細胞のクラススイッチが誘導され，IgE あるいは IgG4 抗体の産生が促される．血清 IgG4 値の上昇は，尋常天疱瘡，落葉性天疱瘡などのアレルギー性疾患や，無症候の蠕虫感染者で報告されている．IgG4 の病因における役割および生理学的役割は不明であるが IgG4 関連疾患がアレルギー性疾患であることが示唆される¹¹⁾⁻¹³⁾．一方，IgG4 関連全身疾患には低補体血症を認めることが多いと報告されている¹⁴⁾．実際，本症例でも低補体血症が認められ，治療開始後血清 IgG, IgE の正常化と共に改善した．自己免疫性膵炎患者においては，疾患活動性がある場合，血中免疫複合体の血清濃度が高い症例が多い²⁾．これらの所見は，IgG4 関連疾患が自己免疫性疾患であることが示唆する．

ミクリッツ病および IgG4 関連疾患の大きな特徴は，ステロイドが著効することである¹⁵⁾．臓器障害を伴う合併症がない場合はプレドニゾロン 30~40mg/日から開

始し、有する場合にはプレドニゾン 40~50mg/日から開始する¹⁶⁾。本症例では脾腫大は伴うものの、機能障害はないことからプレドニゾン 30mg/日より開始し、良好な経過をたどった。しかし、障害される臓器によりステロイドの反応性、投与期間が異なり、血清 IgG, IgG4 が必ずしも治療のマーカーとならない場合があるので¹⁷⁾、全身の評価を行った後にステロイドの投与量を決定する必要がある。また、ステロイド漸減後再燃例があることから、今後の症例の蓄積によって治療方針を定める必要がある。

結 語

ミクリッツ病を含む IgG4 関連疾患は、ステロイドが著効するため、比較的予後良好な疾患と考えられる。しかし、障害臓器によっては必ずしも予後良好とは言いがたく、全身疾患として様々な臓器を横断的に評価し、臓器障害の進行を防ぐ必要がある。しかし、本疾患には不明な点が多く、その発症機序についても、アレルギー性であるのか、自己免疫性であるのかは明らかではない。更なる症例の蓄積が望まれる。

文 献

- 1) Yamamoto, M., H. Takahashi, M. Ohara, C. Suzuki, Y. Naishiro, H. Yamamoto, Y. Shinomura, and K. Imai, A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol.* 16 : 335-40, 2006.
- 2) Hamano, H., S. Kawa, A. Horiuchi, H. Unno, N. Furuya, T. Akamatsu, M. Fukushima, T. Nikaido, K. Nakayama, N. Usuda, et al., High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 344 : 732-8, 2001.
- 3) Watson, S. J., D. A. Jenkins, and C. O. Bellamy, Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol.* 30 : 1472-7, 2006.
- 4) Kamisawa, T. and A. Okamoto, Autoimmune pancreatitis : proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 41 : 613-25, 2006.
- 5) Morgan, W. S. and B. Castleman, A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol.* 29 : 471-503, 1953.
- 6) Yamamoto, M., M. Ohara, C. Suzuki, Y. Naishiro, H. Yamamoto, H. Takahashi, and K. Imai, Elevated IgG 4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol.* 33 : 432-3, 2004.
- 7) Yamamoto, M., H. Takahashi, S. Sugai, and K. Imai, Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev.* 4 : 195-200, 2005.
- 8) Kudo-Tanaka, E., S. Nakatsuka, T. Hirano, M. Kawai, Y. Katada, M. Matsushita, S. Ohshima, M. Ishii, K. Miyatake, T. Tanaka, et al., A case of Mikulicz's disease with Th2-biased cytokine profile : possible feature discriminable from Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 19 : 691-5, 2009.
- 9) Miyake, K., M. Moriyama, K. Aizawa, S. Nagano, Y. Inoue, A. Sadanaga, H. Nakashima, and S. Nakamura, Peripheral CD4+ T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. *Mod Rheumatol.* 18 : 86-90, 2008.
- 10) Nakashima, H., K. Miyake, M. Moriyama, A. Tanaka, M. Watanabe, Y. Abe, H. Sato, S. Nakamura, and T. Saito, An amplification of IL-10 and TGF-beta in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 73 : 385-91, 2010.
- 11) Parlowsky, T., J. Welzel, M. Amagai, D. Zillikens, and T. Wygold, Neonatal pemphigus vulgaris : IgG4 autoantibodies to desmoglein 3 induce skin blisters in newborns. *J Am Acad Dermatol.* 48 : 623-5, 2003.
- 12) Warren, S. J., L. A. Arteaga, E. A. Rivitti, V. Aoki, G. Hans-Filho, B. F. Qaqish, M. S. Lin, G. J. Giudice, and L. A. Diaz, The role of subclass switching in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol.* 120 : 104-8, 2003.
- 13) Aalberse, R. C., F. Van Milligen, K. Y. Tan, and S. O. Stapel, Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy.* 48 : 559-69, 1993.
- 14) Saeki, T., T. Ito, H. Yamazaki, N. Imai, and S. Nishi, Hypocomplementemia of unknown etiology : an opportunity to find cases of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome. *Rheumatol Int.* 2009.
- 15) Masaki, Y., L. Dong, N. Kurose, K. Kitagawa, Y. Morikawa, M. Yamamoto, H. Takahashi, Y. Shinomura, K. Imai, T. Saeki, et al., Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis.* 68 : 1310-5, 2009.
- 16) Yamamoto, M., C. Suzuki, Y. Naishiro, H. Takahashi, Y. Shinomura, and K. Imai, [The significance of disease-independence in Mikulicz's disease—reveling interests in Mikulicz's disease]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 29 : 1-7, 2006.
- 17) Saida, Y., N. Homma, H. Hama, M. Ueno, N. Imai, S. Nishi, and F. Gejyo, [Case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis showing the progression of renal dysfunction after a cure for autoimmune pancreatitis]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 52 : 73-9, 2010.

(平成22. 5.18受付, 22. 9.10受理)