

症例 ミクリッツ病診断を契機に発見された自己免疫性膵炎の1症例

中内佳奈子¹⁾ 野々木理子¹⁾ 山本 英司¹⁾ 島田 直¹⁾
 後藤田康夫¹⁾ 吉田 智則¹⁾ 佐藤 幸一¹⁾ 長田 淳一¹⁾
 中野 誠一²⁾ 山下 理子³⁾ 藤井 義幸³⁾ 片岡 孝一⁴⁾

1) 徳島赤十字病院 消化器科
 2) 徳島赤十字病院 耳鼻咽喉科
 3) 徳島赤十字病院 病理部
 4) 片岡内科消化器クリニック

要 旨

59歳女性。2008年3月より顎下部腫脹，眼瞼腫脹，耳下腺部腫脹も自覚し，2009年3月に耳鼻咽喉科を受診。可溶性IL-2受容体が高値であったため悪性リンパ腫を疑い，PET-CTを施行。両側唾液腺・涙腺の他，膵臓にも腫大とFDGのびまん性集積亢進を認め，IgG4関連疾患が疑われた。下口唇の小唾液腺生検にてIgG4陽性の形質細胞浸潤を認め，血清IgG4が963mg/dlと高値でありミクリッツ病と診断された。膵腫大の合併精査のため当科紹介された際，閉塞性黄疸を認めERCPを施行。総胆管は著明に拡張しており，主膵管は口径不同で全体に狭細していた。総胆管下部に著明な狭窄を認めたためERBDを施行。ミクリッツ病を伴う自己免疫性膵炎と診断し両者に効果のあるプレドニゾロンにて治療を開始。以後順調に漸減し外来観察中である。ミクリッツ病を合併した自己免疫性膵炎例では活動性が高いとの報告もあり，今後も十分な経過観察が必要である。

キーワード：自己免疫性膵炎，IgG4 関連疾患，ミクリッツ病

はじめに

自己免疫性膵炎は，その発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎と考えられている。血中IgG4値上昇や膵のソーセージ様腫大，膵管狭細像等を認め，ステロイドが著効する特殊な膵炎である。またミクリッツ病は涙腺・唾液腺が両側性・対称性・無痛性に腫脹をきたす良性疾患である¹⁾。

自己免疫性膵炎にはミクリッツ病を含め多彩な膵外病変（硬化性胆管炎，後腹膜線維症等）が認められるが，その病理組織像は膵と同様にIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とすることが知られている。近年これらはIgG4関連疾患という新たな概念として提唱されている^{2), 3)}。今回我々はミクリッツ病と診断後に全身検索の結果，自己免疫性膵炎が発見された症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：59歳，女性

主 訴：眼瞼部・耳下腺部・顎下腺部腫脹

既往歴：気管支喘息

家族歴：特記事項なし

現病歴：2008年3月頃より顎下部腫脹，10月頃より眼瞼腫脹，12月頃より耳下腺部腫脹を自覚し，2009年3月に当院耳鼻咽喉科を受診した。可溶性IL-2受容体が高値のため悪性リンパ腫を疑いPET-CT（図1）を施行したところ，両側唾液腺・涙腺の他，膵臓にも腫大とFDGのびまん性集積亢進を認め，IgG4関連疾患が疑われた。下口唇の小唾液腺生検にてIgG4陽性の形質細胞浸潤を認め，血清IgG4が963mg/dlと高値であったため，ミクリッツ病と診断²⁾された。2009年4月28日に膵腫大の精査のため当科に紹介された。

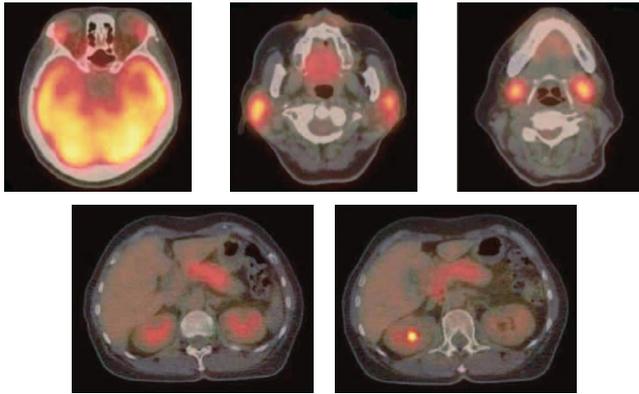


図1 PET-CT 所見

当科初診時現症：

眼球結膜に軽度の黄疸，眼瞼腫脹を認めた．眼瞼部・耳下腺部・顎下腺部に境界明瞭な硬い類円形の腫瘤を触知したが，圧痛・発赤はなく，可動性は良好であった．胸腹部所見に異常はみられなかった．

検査成績：

耳鼻咽喉科受診時および当科受診時の検査成績を表1・2に示す．耳鼻咽喉科受診時（2009年3月19日）

表1 耳鼻咽喉科受診時検査成績

1. 末梢血		3. 免疫グロブリン		
Hb	13.7 g/dl	IgG	2359 mg/dl	正常値 870-1700 mg/dl
RBC	442×10 ⁴ /μl	IgG1	1120 mg/dl(36%)	320-748 mg/dl(65%)
WBC	4550 /μl	IgG2	915 mg/dl(29%)	208-754 mg/dl(25%)
neut	60.0 %	IgG3	130 mg/dl(4%)	6.6-88.3 mg/dl(6%)
eosino	2.9 %	IgG4	963 mg/dl(31%)	4.8-105 mg/dl(4%)
baso	0.9 %	IgA	125 mg/dl	110-410 mg/dl
mono	4.8 %	IgM	131 mg/dl	46-260 mg/dl
lymph	31.4 %	IgE	840 IU/ml	
Plt	19.6×10 ⁴ /μl	4. 免疫血清		
		CRP	0.44 mg/dl	
		フェリチン	266 ng/ml	
		ANA	40 倍	
		RF 定量	46 IU/ml	20 IU以下
		抗SS-A 抗体(-)		
		抗SS-B 抗体(-)		
		抗ミトコンドリア抗体(-)		
		CH50	23.0 U/ml	30-45 U/ml
		sIL-2R	828 U/ml	22-496 U/ml

表2 消化器内科受診時検査所見

1. 尿		3. 生化学	
amy	691 U/L	T-bil	6.9 mg/dl
2. 末梢血		AST	381 U/L
Hb	13.2 g/dl	ALT	664 U/L
RBC	428×10 ⁴ /μl	LDH	291 U/L
WBC	3470 /μl	ALP	1072 U/L
neut	52.5 %	amy	88 U/L
eosino	5.5 %	4. 血清蛋白	
baso	1.4 %	TP	8.4 g/dl
mono	7.5 %	Alb	57.7 %
lymph	33.1 %	α 1 globlin	3.2 %
Plt	21.5×10 ⁴ /μl	α 2 globlin	6.3 %
		β globlin	7.6 %
		γ globlin	25.2 %
		5. 腫瘍マーカー	
		CA19- 9	< 2 IU/ml 正常値 37 U/ml以下
		SPAN- 1	44.3 U/ml 30 U/ml以下

は肝酵素・胆道系酵素は正常であったが，IgGは2359 mg/dlと高値を示し，IgG4分画は31%と上昇がみられた．腺分泌能試験ではガム試験・シルマー試験ともに軽度低下していたが，抗SS-A及びSS-B抗体は陰性であり組織像からもシェーグレン症候群は否定された．

当科受診時（2009年4月28日）にはT-bil 6.9mg/dl, AST 381U/L, ALT 663U/L, ALP 1078U/Lと閉塞性黄疸が疑われたため腹部単純CTを施行した．膵臓は全体的に腫大しており，肝内胆管から総胆管の拡張を認めたため，（図2-1）同日入院となった．

臨床経過（図3）：

腹部単純CTで総胆管下部に閉塞が疑われたため，同日緊急内視鏡的逆行性膵胆管造影検査（ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography）を施行した（図2-2）．総胆管は著明に拡張し，主膵管は口径不同で全体的に狭細がみられた．総胆管下部に著明な狭窄を認め，内視鏡的胆道ドレナージ術（ERBD: endoscopic retrograde biliary drainage）を行った．以上より，画像で膵腫大・主膵管狭細像を認め，さらに血液検査で高γグロブリン血症，高IgG血症，IgG4高値，自己抗体陽性を認めたことから，ミクリッツ病を伴う自己免疫性膵炎と診断した⁴⁾．

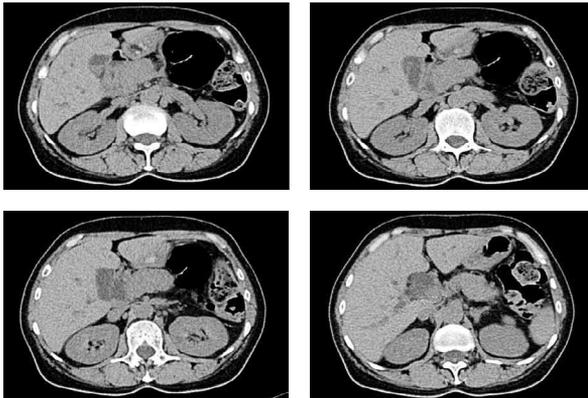


図 2-1 当科受診時緊急 CT



図 2-2 ERCP 所見

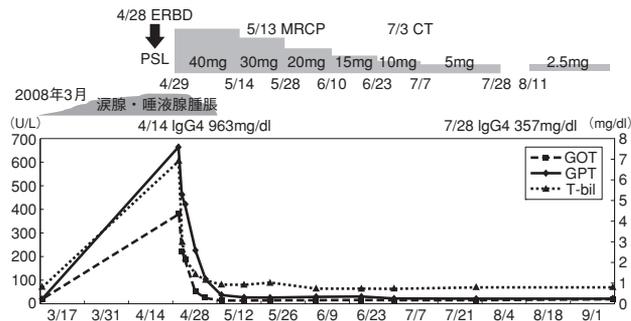


図 3 臨床経過

29日よりプレドニゾロン (PSL) 40mg/日投与を開始したところ、涙腺・唾液腺の腫脹はPSL投与後数日で明らかに縮小がみられた。また血液検査上もT-bil, AST, ALTは順調に低下した。5月13日に施行したMRCPでは膵管が細く特に体尾部では不鮮明であったが、膵腫大は若干改善がみられた。また総胆管の下端部はまだ狭小化しているものの、前回4月29日のCTと比較すると総胆管の拡張も改善がみられた。

涙腺・唾液腺の腫脹は著明に改善し、また画像上も

膵腫大は改善がみられたため、PSLが著効したと考え5月14日より30mg/日に減量した。減量後も症状の再燃はなく、さらに28日より20mg/日に減量し、30日に退院となった。以降外来にてPSLを漸減し、8月11日より2.5mg/日で維持療法を行っている。7月28日時点でのIgG4は357mg/dlと改善を認めており、現在まで再燃はみられていない。

考 察

膵炎の発症に自己免疫機序の関与を初めて記載したのは1961年のSarles Hらの報告である⁵⁾。現在の自己免疫性膵炎の基本概念は1995年Yoshida Kらが発表した一例報告の中で提唱された⁶⁾。2006年に診断基準⁴⁾が提示され、疾患概念として世界的に認知されるようになっていく。

本疾患は高齢男性に好発し、閉塞性黄疸で発症することが多く、ステロイドが著効することから膵癌や胆管癌との鑑別が重要である。血清IgG4値の上昇と多彩な膵外病変の合併が特徴的であり、病理組織像ではCD4ないしCD8陽性Tリンパ球とIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする。膵局所病変のみならず硬化性唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症など膵外病変組織においても同様の病理組織像を認めることから、背景に共通する免疫異常が存在する一連の疾患としてIgG4関連疾患の概念が提唱された。IgG4関連疾患は全身疾患であり、線維化と閉塞性静脈炎を生じることで膵・胆管・胆嚢・唾液腺・後腹膜などにおいて臨床兆候を呈する。自己免疫性膵炎は本疾患の膵病変と考えられている。共通する自己抗体は見つかっておらず、発症機序や病態はいまだ不明である⁷⁾。また海外の自己免疫性膵炎は腫瘍形成や潰瘍性大腸炎などと合併することも多く、我が国の疾患概念とは若干の解離がある。診断基準も各国で相違があり、病因・病態の解明が進めば今後よりよい診断基準が示されるものと思われる⁸⁾。

本症例はミクリッツ病診断後に全身検索の結果、自己免疫性膵炎が発見された症例である。経過中に閉塞性黄疸をきたしたが、緊急ERBDを施行し、PSL投与を開始することで順調に改善がみられた。自己免疫性膵炎の治療の基本は経口PSLの投与で、初期量としては30~40mg/日を2~4週間投与し、臨床徴候の改善をみながら2~3ヵ月を目安に維持量(2.5mg~

5 mg/日)まで漸減するのが一般的とされている。維持療法は6～12ヵ月を目安に中止し、再燃を念頭におきながら、経過観察を行う。今回の症例のような黄疸例では胆道ドレナージも考慮される⁹⁾。自己免疫性膵炎は十分量のステロイドで初期治療を行っていても経過中に再発・再燃を認めることが報告されている。再発時の病態は膵に限らず、他臓器病変として認められることもあり¹⁰⁾、全身的な観察が必要である。またミクリッツ病を合併した自己免疫性膵炎例は、非合併例と比べ有意にIgG4高値を示し、疾患活動性が高いとの報告¹¹⁾もあり、今後も十分な経過観察が必要と考えられる。

おわりに

本症例のように、自己免疫性膵炎には様々な膵外病変が合併する。IgG4関連疾患の概念を念頭に置き、全身検索を行うことは非常に重要であると考えられる。

文 献

- 1) 中野誠一, 山本元久, 嶽村貞治, 他: ミクリッツ病3例の検討. 耳鼻臨床 101: 591-597, 2008
- 2) 山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可, 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. 日臨床免疫学会31: 1-8, 2008
- 3) 松井祥子, 杉山英二, 多喜博文, 他: ミクリッツ病と自己免疫性膵炎を合併し, IgG4陽性形質細胞浸潤を伴った細気管支炎の1例. 日呼吸会誌 47: 139-143, 2009
- 4) 岡崎和一, 川茂 幸, 神澤輝実, 他: 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006. 膵臓 21: 395-397, 2006
- 5) Sarles H, Sarles JC, Muratore R et al: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--An autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis 6: 688-698, 1961
- 6) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 40: 1561-1568, 1995
- 7) 川茂 幸: 自己免疫性膵炎の免疫異常. 日消誌 105: 494-501, 2008
- 8) 岡崎和一, 内田一茂: 自己免疫性膵炎の診断. 海外とわが国の診断基準の比較. 日消誌 105: 486-493, 2008
- 9) 神澤輝実: 自己免疫性膵炎から全身性疾患への展開. 日消誌 105: 479-485, 2008
- 10) 河邊 顕, 伊藤鉄英: 自己免疫性膵炎の長期予後と再燃例. 肝・胆・膵 56: 2; 283-289, 2008
- 11) 浜田英明, 新倉則和, 高山真理, 他: AIPの診断におけるIgG4の有用性と限界. 肝・胆・膵 56: 179-185, 2008

A Case of Autoimmune Pancreatitis Occurring with Mikulicz's Disease

Kanako NAKAUCHI¹⁾, Michiko NONOGI¹⁾, Eiji YAMAMOTO¹⁾, Sunao SHIMADA¹⁾, Yasuo GOTODA¹⁾,
Tomonori YOSHIDA¹⁾, Koichi SATO¹⁾, Junichi NAGATA¹⁾, Seiichi NAKANO²⁾,
Michiko YAMASHITA³⁾, Yoshiyuki FUJII³⁾, Koichi KATAOKA⁴⁾

- 1) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Otolaryngology, Tokushima red Cross Hospital
- 3) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Kataoka internal medicine and gastroenterology clinic

The patient was a 59-year old woman who visited our department of otolaryngology in March 2009 with chief complaints of enlargement of the salivary and lacrimal glands. We detected elevated levels of soluble interleukin (IL)-2 receptor, which suggested malignant lymphoma. Therefore, we performed positron emission tomography and computed tomography (PET-CT) to confirm the diagnosis. Enlargement of the pancreas and of both salivary and lacrimal glands and diffuse accumulation of fluorodeoxyglucose (FDG) in the organs suggested immunoglobulin (Ig) G4-related disease. Biopsy of the minor salivary glands of the inferior labrum revealed IgG4-positive plasmacytes; the serum concentration of IgG4 was elevated (963 mg/dl). The patient was diagnosed with Mikulicz's disease, and was referred to our gastroenterology department for detailed examination of the pancreatic swelling. Subsequently, she was diagnosed with obstructive jaundice. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) revealed marked dilatation of the common bile duct and aperture disparity and diffuse narrowing of the main pancreatic duct. Endoscopic retrograde biliary drainage (ERBD) was performed to manage the marked stenosis in the inferior part of the common bile duct. Subsequently, the patient was diagnosed with autoimmune pancreatitis associated with Mikulicz's disease and was administered prednisolone, which is effective for the treatment of both disorders. The prednisolone dosage was gradually decreased, and the patient showed an uneventful clinical course. Some studies have reported occurrences of autoimmune pancreatitis along with Mikulicz's disease; therefore, careful follow-up of such patients is necessary.

Key words: Autoimmune pancreatitis, IgG4-related disease, Mikulicz's disease

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 15:55-59, 2010
