

症例報告

Mikulicz 病の治療中に肝障害で発症した 自己免疫性膵炎の 1 例

1) 獨協医科大学越谷病院 消化器内科

2) 庄和中央病院 消化器内科

3) おか内科クリニック 内科

4) 獨協医科大学越谷病院 内視鏡センター

鈴木 一義¹⁾ 西田 幸治²⁾ 片山 裕視¹⁾ 香川 景政¹⁾
安達 庄吾¹⁾ 斉藤 浩紀¹⁾ 高田 洋¹⁾ 岡 茂樹³⁾
鈴木 壹知¹⁾ 高橋 盛男⁴⁾ 玉野 正也¹⁾

要 旨 69 歳, 女性. 2004 年に他院耳鼻科にてシェーグレン症候群と診断され治療中であった. 2010 年 5 月に肝機能障害を指摘されたために当科を受診した. 初診時に両側上眼瞼の腫脹と両側耳下腺の腫大 (約 1 cm) を認めた. 血液生化学検査では胆道系酵素の上昇を認め, また IgG は 2308 mg/dl, IgG4 は 498 mg/dl と高値を呈した. 造影 CT では膵はびまん性に腫大していた. 内視鏡的逆行性膵胆管造影で膵管に特徴的な狭細像を認めたため自己免疫性膵炎と診断した. 本症例の眼瞼腫脹と顎下腺腫脹は現在の診断基準では Mikulicz 病と診断が可能である. Mikulicz 病と自己免疫性膵炎の合併は少なくないものの, 本邦における文献報告例は本例で 11 例目である.

Key Words : 自己免疫性膵炎, Mikulicz 病, IgG4 関連疾患

はじめに

Mikulicz 病は, 持続性, 対称性, 無痛性の涙腺と唾液腺の腫脹を呈する疾患である. この疾患は 1980 年に Mikulicz によって報告されたが, 当時の病理組織学的解析ではシェーグレン症候群と同一の疾患であると結論された.

しかし, 山本ら¹⁾ は持続的に涙腺と唾液腺の腫脹を呈する症例の血清学的解析を行い, これらの症例ではシェーグレン症候群に特徴的な SS-A 抗体, SS-B 抗体は陰性で, IgG4 高値を呈することを発見した. またこれらの症例ではステロイドが奏効することなどから, 現在, Mikulicz 病はシェーグレン症候群とは独立した IgG4 関連疾患と考えられ, IgG4 関連の全身性慢性炎症疾患と

して注目されている²⁾. 我々は, Mikulicz 病の治療中に肝障害で発症した自己免疫性膵炎の 1 例を経験したので報告する.

症 例

69 歳, 女性. 2004 年頃から両側耳下腺と顎下腺の腫脹および, 眼球と口腔内の乾燥症状が出現した. 他院の耳鼻科でシェーグレン症候群と診断され, プレドニゾロン (以下 PSL) が開始された. PSL 開始後に乾燥症状は軽快した. 2010 年 1 月以降は PSL 1 mg を隔日で内服するよう指示されていたが, 服用は不定期であった. 2010 年 3 月から皮膚そう痒感が出現し近医を受診, 肝機能障害を指摘されたため 2010 年 5 月に当科を受診した.

身長 154 cm, 体重 61.0 kg. 体温 36.7 度, 脈拍 78/分整, 血圧 136/66 mmHg. 眼結膜に貧血なし, 黄疸なし. 両側上眼瞼に腫脹あり. 両側耳下腺の腫大 (約 1 cm) あり. 胸部・腹部に特記すべき所見なし. 皮疹, 関節腫脹, 表在リンパ節腫脹なし.

平成 22 年 12 月 7 日受付, 平成 23 年 1 月 20 日受理
別刷請求先: 鈴木一義

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
獨協医科大学越谷病院 消化器内科

表1 初診時の血液生化学検査

AST	172 U/L	Amylase	117 U/L
ALT	302 U/L	Lipase	429 U/L
ALP	2216 U/L		
LDH	566 U/L	WBC	$4.8 \times 10^3/\text{ul}$
GGT	1467 U/L	RBC	$423 \times 10^4/\text{ul}$
Ch-E	138 U/L	Hb	12.2 g/dl
T-Bil	1.86 mg/dl	Ht	37.6 %
D-Bil	1.1 mg/dl	Plt	$29.6 \times 10^4/\text{ul}$
TP	8.7 g/dl		
ALB	4.1 g/dl	PT	153 %
T-Cho	222 mg/dl		
HbA1c	5.5 %		

表1に初診時の血液検査を示す。胆道系酵素の著明な上昇とLipaseの軽度の上昇を認めた。表2に示すように、B型、C型のウイルス性肝炎は否定され、抗ミトコンドリアM2抗体陰性から原発性胆汁性肝硬変症も否定的であった。抗核抗体は前医で40倍と弱陽性であったが、当科では陰性であり自己免疫性肝炎の可能性は低いと思われた。血清IgGとIgG4の上昇を認めた。SS-A抗体、SS-B抗体は共に陰性であった。胆膵系の腫瘍マーカーであるCEA、CA19-9はいずれも基準値内であった。

図1に腹部超音波像を示す。膵頭部は最大径4cmに腫大しており、膵実質のエコーは粗造かつ不均一であった。膵体部の主膵管はわずかに拡張していた。膵尾部の観察は不能であった。膵実質および膵管内に石灰化は認めなかった。図2に造影腹部CTを示す。膵はびまん性に腫大し、いわゆるソーセージ様の所見を呈した。明らかな腫瘍、リンパ節の腫脹は認めなかった。図3に内視鏡的逆行性膵胆管造影を示す。主膵管は頭部から体部にかけて壁の不整を伴う狭細像を呈した。総胆管は不完全な狭窄を認めたが壁に不整像はなく、胆管外からの圧迫による所見と判断された。肝内胆管に異常所見は認めなかった。膵液と胆汁の細胞診では悪性細胞は認められなかった。

以上の検査結果から、膵の画像診断および、高IgG血症、高IgG4血症の存在から、2006年改訂版自己免疫性膵炎診断基準により、自己免疫性膵炎と診断した。肝障害の原因は、腫大した膵による総胆管の圧迫狭窄によるものと思われた。胆管造影の所見から硬化性胆管炎の合併は否定的であると考えた。自己免疫性膵炎の標準的治療³⁾ PSL35mg (0.6mg/kg)/日にて治療を開始したところ、肝障害、LipaseおよびIgGは速やかに改善し、投与30日後にはいずれも基準値となった。同時期に撮影した造影CTでは膵の腫大の改善を認めた。PSL開始後、10日後には眼瞼の腫脹は消失し、眼球と口腔内の

表2 血清学的検査

HBs Ag	(-)	IgG	2308 mg/dl
HCV Ab	(-)	IgG4	498 mg/dl
ANA	(-)	IgM	115 mg/dl
AMA2	(-)		
SS-A Ab	(-)	CEA	1.4 ng/ml
SS-B Ab	(-)	CA19-9	12.1 U/ml

表3 Mikulicz 病の診断基準

1. 涙腺、耳下腺、顎下腺の持続性 (3カ月以上)、対称性の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、唾液腺組織に著名なIgG4陽性形質細胞浸潤を認める (IgG4陽性/IgG陽性細胞が50%以上)

項目1と、2または3を満たすものをIgG4関連Mikulicz病と診断する

乾燥症状は改善した。20日後には顎下腺は触知不能となった。PSLは漸減し、2010年9月現在7.5mg/日で治療中であるが再燃は認めていない。

考 察

自己免疫性膵炎は、Hamanoら⁴⁾によって2001年に硬化型膵炎として報告された疾患であり、血清中のIgG4値が特異的に上昇し、膵組織内にも著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を伴うもので、ステロイドに良好に反応する。自己免疫性膵炎には胆管狭窄、唾液腺腫大、涙腺機能低下、後腹膜線維症などの多彩な膵外病変が認められる⁵⁻⁹⁾。また、これらの病態ではIgG4が関連する特異的な炎症性変化が、胆道系、唾液腺、後腹膜などの諸臓器に認められることより、自己免疫性膵炎はIgGが関連した全身疾患 (IgG4関連硬化性疾患) の膵病変であるという観点からも注目されている¹⁰⁾。

一方、自己免疫性膵炎に合併する唾液腺病変は、以前よりシェーグレン症候群と考えられてきた¹¹⁾。2007年に報告された本邦の全国調査では、自己免疫性膵炎の診断基準を満たす191例中14例にシェーグレン症候群が合併したとされる¹²⁾。しかし、これらの症例のほとんどは抗SS-A抗体、抗SS-B抗体が陰性であり、シェーグレン症候群とは異なる病態の可能性が示唆される¹³⁾。

表3にMikulicz病の診断基準を示す¹⁴⁾。本症例は2004年にシェーグレン症候群と診断されているものの、診断基準の項目1と2を満たしており、Mikulicz病と診断することができる。SS-A抗体、SS-B抗体が陰性であり、ステロイドで症状が改善していることもMikulicz病として矛盾しない。



図 1a, b 腹部超音波検査では膵頭部は最大径4cmと腫大しており、内部エコーは粗造で不均一である。

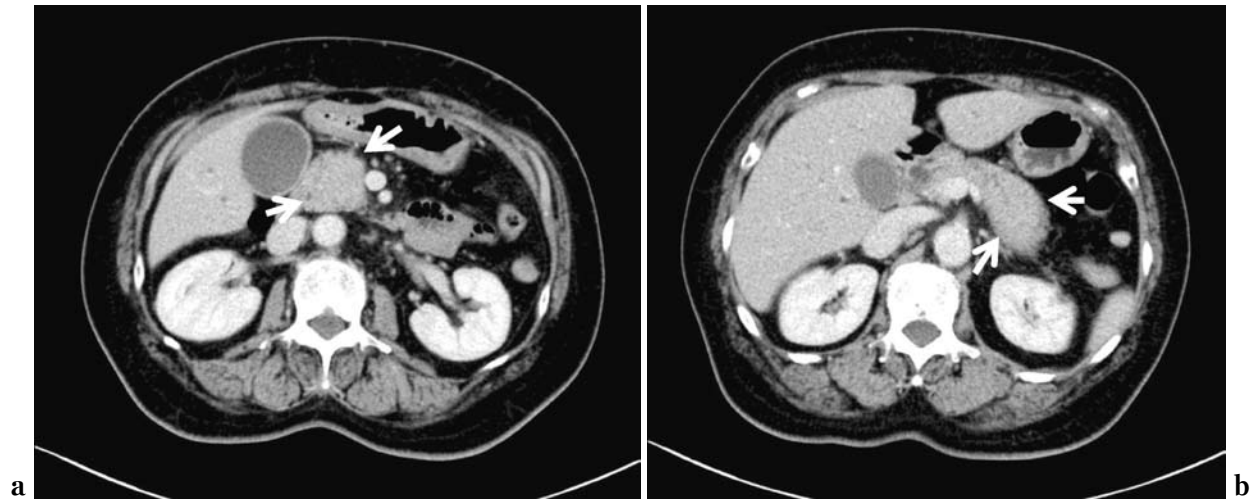


図 2a, b 造影CTでは膵はびまん性に腫大している。明らかな腫瘍、リンパ節腫大は認めない。

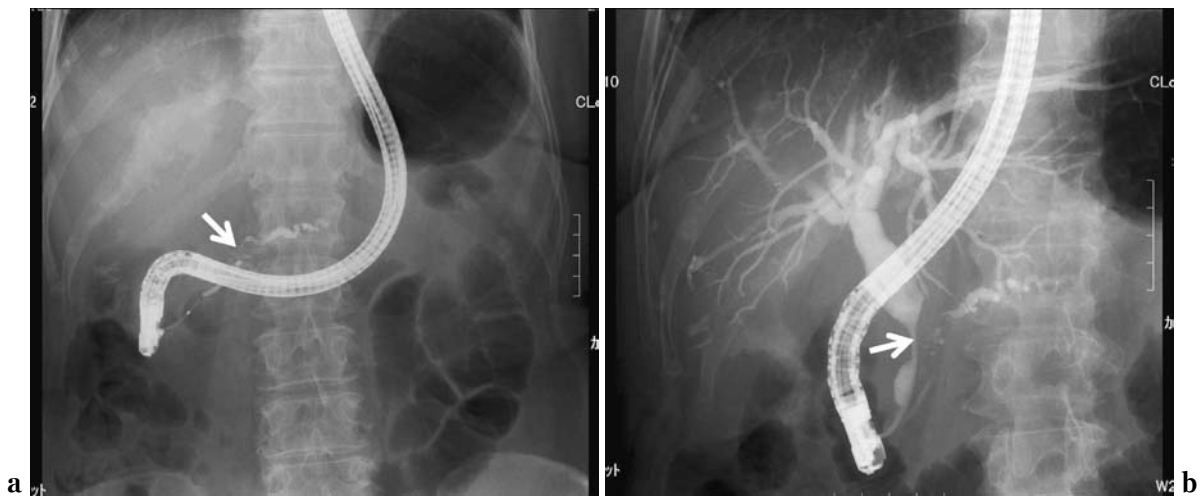


図 3 内視鏡的逆行性膵胆管造影では主膵管は膵頭部で狭細化し、尾側には軽度の拡張を認める (a). 総胆管下部には外圧迫と思われるなめらかな狭窄を認める (b).

表4 Mikulicz病を合併した自己免疫性膵炎の本邦報告例

報告年	筆者	年齢/性別	IgG (mg/dl)	IgG4 (mg/dl)	膵の病変部位
2001	樽崎ら ¹⁵⁾	31/F	2333	—	不詳
2005	山本ら ¹⁶⁾	73/F	1600	366	びまん性
2006	Saekiら ¹⁷⁾	76/M	3486	1030	尾部
2006	高木ら ¹⁸⁾	56/M	1829	436	頭部・尾部
2007	山本ら ¹⁹⁾	55/M	4400	1883	びまん性
2009	安部ら ²⁰⁾	77/M	1413	425	尾部
2009	松井ら ²¹⁾	25/M	4859	2920	びまん性
2010	富田ら ¹³⁾	73/F	2956	1240	びまん性
2010	中内ら ²²⁾	59/F	2359	963	びまん性
2010	熊野ら ²³⁾	60/F	1966	469	びまん性
2010	自験例	69/F	2308	498	頭部・尾部

文献12より改変引用

表4に本邦におけるMikulicz病を合併した自己免疫性膵炎の文献報告を示す。前述のように、Mikulicz病と自己免疫性膵炎の合併は稀ではないと予測されるが、医中誌での検索では現時点での報告症例は自験例を含めて11例と少数である^{13,15~23)}。また、本例のように、Mikulicz病が先行し、その治療におけるステロイドの減量中に発症した自己免疫性膵炎の報告は認めない。先に述べたIgG4関連硬化性疾患の観点からも興味深い例と考えられた。一方、器質化肺炎に対するステロイドの投与を減量中止した後にMikulicz病と自己免疫性膵炎を同時に発症した報告がある²³⁾ことから、本例における自己免疫性膵炎の発症にはステロイドの減量および不定期服用が関与した可能性が高いと考えた。

謝辞 稿を終えるにあたり、御協力をいただきました札幌医科大学第一内科の山本元久先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al : A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* **16** : 335-340, 2006.
- 2) Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, et al : Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* **31** : 1-8, 2008.
- 3) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al : Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* **58** : 1504-1507, 2009.
- 4) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* **344** : 732-738, 2001.
- 5) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H : Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* **98** : 2811-2812, 2003.
- 6) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al : Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* **39** : 904-907, 2005.
- 7) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al : IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol* **6** : 132-137, 2006.
- 8) Kamisawa T, Okamoto A : Autoimmune pancreatitis : proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* **41** : 613-625, 2006.
- 9) Kamisawa T, Takuma K, Kuruma S, et al : Lacrimal gland function in autoimmune pancreatitis. *Intern Med* **48** : 939-943, 2009.
- 10) 神澤輝実 : 自己免疫性膵炎から全身性疾患への展開. *日本消化器病学会雑誌* **105** : 479-485, 2008.
- 11) 吉崎秀夫, 竹内和男, 奥田近夫, 他 : 自己免疫性膵炎の超音波像 シェーグレン症候群を合併した膵病変の5例. *超音波医学* **26** : 1125-1136, 1999.
- 12) 西森功, 大西三朗, 大槻眞 : 【自己免疫性膵炎 最前線】自己免疫性膵炎の全国調査. *膵臓* **22** : 651-656, 2007.
- 13) 富田秀春, 松林宏行, 佐々木恵子, 他 : Mikulicz's病を合併した自己免疫性膵炎の1例. *日本消化器病学会雑誌* **107** : 775-783, 2010.
- 14) 高橋裕樹, 山本元久 : IgG関連疾患. *日本シェーグレン症候群研究会(編集)シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル* : 172-184, 2009.
- 15) 檜崎陽子, 吉川洋, 久保田敏昭, 他 : 自己免疫性膵炎に

- 合併した Mikulicz 症候群の 1 例. 臨床眼科 **55** : 169-172, 2001.
- 16) 山本元久, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 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 病の 1 例. 日本臨床免疫学会誌 **28** : 349-356, 2005.
- 17) SaekiTakako, SaitoAkihiko, HiuraTohru, et al : Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4 : IgG4-related systemic disease. Intern Med **45** : 163-167, 2006.
- 18) 高木伴幸, 土井拓哉, 坂本浩一, 他 : Mikulicz 病と糖尿病を合併した自己免疫性膵炎の 1 例. 日本消化器病学会雑誌 **103** : 180-188, 2006.
- 19) 山本元久, 鈴木知佐子, 苗代康可, 他 : 目でみる耳鼻咽喉科 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. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 **79** : 102-104, 2007.
- 20) 安部貴大, 小林明男, 今井謙一郎, 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. 日本口腔外科学会雑誌 **54** : 2-6, 2008.
- 21) 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. 日本呼吸器学会雑誌 **47** : 139-144, 2009.
- 22) 中内佳奈子, 野々木理子, 山本英司, 他 : 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. 徳島赤十字病院医学雑誌 **15** : 55-59, 2010.
- 23) 熊野浩太郎, 大久保綾子, 山本慶子, 他 : 器質化肺炎様の肺病変で発症した後に自己免疫性膵炎とミクリッツ病を発症し, FDG-PET で経過を追えた IgG4 関連疾患の一例. 関東リウマチ : 165-172, 2010.

Mikulicz's Disease Complicated with Autoimmune Pancreatitis : A case report

Kazuyoshi Suzuki¹⁾, Koji Nishida²⁾, Yasumi Katayama¹⁾, Kagemasa Kagawa¹⁾, Shogo Adachi¹⁾, Hiroki Saito¹⁾, Hiroshi Takada¹⁾, Shigeki Oka³⁾, Kazutomo Suzuki¹⁾, Morio Takahashi⁴⁾, Masaya Tamano¹⁾

¹⁾ *Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

²⁾ *Department of Gastroenterology, Showa Tyuo Clinic*

³⁾ *Internal Medicine, Oka Clinic*

⁴⁾ *Endoscopy Center, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

A 69-year-old woman presented with a chief complaint of liver dysfunction in May 2010. Both palpebrae superior and the parotid gland had been swollen for six years. Blood tests showed increased levels of biliary system enzymes and serum IgG and IgG4. Enhanced computed tomography revealed a diffusely enlarged pancreas. A narrowed pancre-

atic duct revealed by endoscopic retrograde cholangio-pancreatography was diagnosed as autoimmune pancreatitis. The swollen eyelid and enlarged submandibular gland indicated a diagnosis of Mikulicz's disease. Case reports of Mikulicz's disease complicated with autoimmune pancreatitis are very rare.