慢性硬化性唾液腺炎におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/29613

慢性硬化性唾液腺炎における IgG4 陽性形質細胞の浸潤

北川(きたがわ) 諭(さとし)[1] 全(ぜん) 陽(よう)[2] 中沼(なかぬま) 安二(やすに)[1]

要旨：慢性硬化性唾液腺炎（CSS）は唾液腺の腫張をきたす原因不明の疾患である。近年，IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う自己免疫性膵炎との合併例が報告されている。今回，CSS 12 例，唾石症 8 例，シェーグレン症候群 13 例を用いて，IgG4 陽性形質細胞の浸潤の有無を免疫組織化学的に検討した。IgG4/IgG 陽性形質細胞比は CSS では全例 45% 以上となり，唾石症，シェーグレン症候群では 5% 以下であった。CSS の臨床病理学的特徴は自己免疫性膵炎と類似していた。CSS の病態形成に IgG4 関連免疫異常の関与が示唆された。

Key words: 慢性硬化性唾液腺炎，自己免疫性膵炎，IgG4，Küttner's tumor，multifocal fibrosclerosis

[1] 金沢大学大学院医学系研究科　形態機能病理学
〔〒 921-8640 石川県金沢市宝町 13 番 1 号 / TEL: 076-265-2195 / FAX: 076-234-4229〕
[2] 福井県済生会病院　病理

背　景

Küttner によって 1896 年に報告[1] された慢性硬化性唾液腺炎（CSS）は唾液腺の腫張をきたす慢性炎症性疾患である。CSS の原因はさまざまであり，唾石症などの先行病変が指摘される症例もあるが，多くの CSS は原因不明である。CSS は自己免疫性膵炎（腫瘤形成性膵炎）[2)3)4)]，硬化性胆管炎[5] や後腹膜線維症などの唾液腺外に腫瘤形成性の病変を合併することがあり，近年では，CSS の病因には自己免疫学的機序が関与していると考えられている[6]。

血清 IgG4 は，血清 IgG サブクラスの中で，6% 以下と最も少ない分画である[7] が，自己免疫性膵炎患者では他の慢性膵炎と比較して，血清 IgG4 が高値を示し[4]，組織学的にも膵組織中の多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤が報告されている[3]。CSS の病態と IgG4 の関連に関する検討は現在まで行われていない。今回，CSS と IgG4 の関連について，臨床病理学的に検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は 12 例の CSS（年齢 52 ～ 75 歳，男性 8 人，女性 4 人）と 8 例の唾石症（22 ～ 82 歳，男性 5 人，女性 3 人），13 例のシェーグレン症候群（SS）患者（41 ～ 77 歳，女性 13 例）である。唾石症と SS を対照群とした。CSS は特発性の症例で，外科的切除あるいは生検による検体を用いた。唾石症は外科的切除検体，SS は下口唇の生検検体を用いた。

2. 免疫組織学的検討

外科的切除，生検による検体に対して，中性ホルマリンで固定後，パラフィン包埋を行った。4 μm に薄切して標本を作成し，HE 染色，Elastica-van Gieson（EVG）染色，免疫染色を行った。免疫染色は Envision 法により IgG, IgG4 の発現を検討した。IgG, IgG4 の検出には各々，DAKO 社，ZYMED 社のモノクローナル抗体を用いた。病変部の IgG 陽性形質細胞数と，IgG4 陽性形質細胞数を，強拡

表1 慢性硬化性唾液腺炎の臨床的特徴

Case	Age / Sex	Location	Size of tumorous lesion (cm)	Treatment	Extra-salivary gland lesion	Cervical lymphadenopathy
1	75 / M	Submandibular gl. right	4.7	Surgical resection	Sclerosing cholangitis	Absent
2	60 / M	Submandibular gl. left Submandibular gl. right	4.5 4.8	Surgical resection Surgical resection	Sclerosing pancreatitis	Present
3	63 / M	Submandibular gl. left Submandibular gl. right	3.0 2.0	Biopsy No treatment	Lacrimal gland swelling	Present
4	61 / M	Submandibular gl. left Submandibular gl. right	2.0 2.0	Surgical resection Surgical resection	Sclerosing cholangitis	Absent
5	65 / M	Submandibular gl. left Submandibular gl. right Minor salivary gl. multiple	3.0 5.0 <1.0	No treatment No treatment Excision biopsy	Sclerosing pancreatitis, Prostatitis	Absent
6	70 / F	Submandibular gl. left	3.1	Surgical resection	Absent	Present
7	52 / F	Submandibular gl. right	3.0	Surgical resection	Absent	Absent
8	72 / M	Submandibular gl. left	1.5	Surgical resection	Absent	Absent
9	73 / M	Submandibular gl. left	2.5	Surgical resection	Absent	Absent
10	70 / F	Submandibular gl. left Submandibular gl. righ	3.8 4.0	Surgical resection Surgical resection	Absent	Absent
11	55 / F	Submandibular gl. left Submandibular gl. right	2.5 3.5	Surgical resection Surgical resection	Absent	Absent
12	59 / M	Submandibular gl. left	2.7	Surgical resection	Absent	Present

M, 男; F, 女; gl, gland

大5視野にて計測した。IgG4陽性形質細胞/IgG陽性形質細胞比を計算した。両側例では右と左の唾液腺の各々を計測した。

3. 統計学的解析

値は平均値±標準偏差（SD）を計算した。2群間の比較はマン・ホイットニー検定を行い，$p<0.05$を有意とした。

◎ 結果

1. 臨床経過

CSSの臨床的特徴を表1に示した。症例1～5は硬化性胆管炎，自己免疫性膵炎，涙腺腫張の腫瘤形成性病変を伴っていた。一方，症例6～12には合併症は認めなかった。年齢は平均63.9歳で，全例に顎下腺の腫張を認めた。症例5は両側顎下腺の腫張に加えて，口腔底の多発性の小唾液腺の腫張が見られた。両側例は6例であった。症例3は左顎下腺生検，症例5は小唾液腺生検が行われたが，それ以外の症例は，外科切除が行われた。唾液腺の大きさは，身体所見上あるいは，画像的に計測した。頚部リンパ節腫張が4例で見られた。

症例1, 4は肝障害をきたし，ERCPにて総胆管の狭窄像が見られた。胆管癌の診断で，総胆管切除が行われ，病理診断は硬化性胆管炎であった。症例2は膵頭部の腫大をきたしたが，経過観察中に膵腫大が改善したために，画像的に自己免疫性膵炎と診断された。症例3は両側顎下腺腫大と両側涙腺腫大をきたしたが，左顎下腺の生検後に両側顎下腺，涙腺の腫大は自然に軽快した。症例5は膵頭部腫大が発見され，膵癌の疑いで手術が行われた。膵病変の病理診断は自己免疫性膵炎であった。

2. 組織学的所見

12症例（両側例4例）の16個の病変に関して組織学的に検討した。病変部と正常唾液腺との境界は比較的明瞭で（図1A），病変部に多数のリン

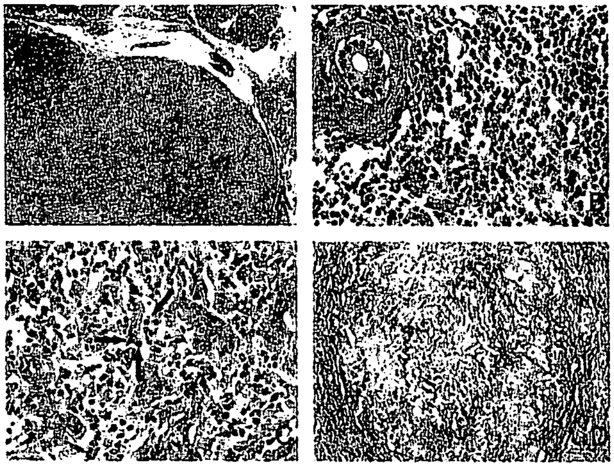

図1　慢性硬化性唾液腺炎の HE 染色所見（図 1A, 1B）
好酸球浸潤が見られた（図 1C 矢印）
EVG 染色（図 1D）

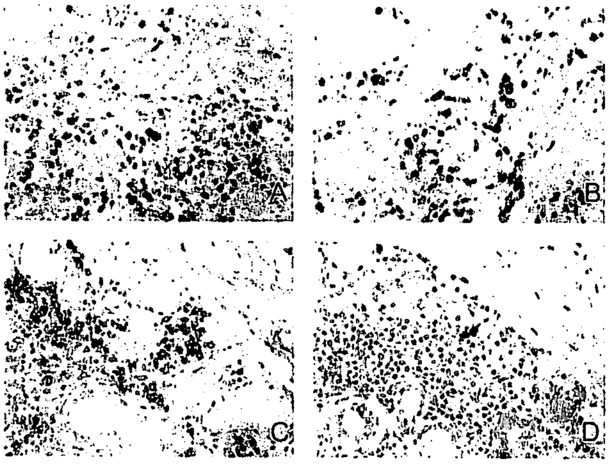

図2　IgG と IgG4 の免疫染色結果
慢性硬化性唾液腺炎の IgG（図 2A）, IgG4（図 2B）
Sjögren 症候群の IgG（図 2C）, IgG4（図 2D）

パ球，形質細胞浸潤が見られた。唾液腺小葉構造の破壊と腺房間，小葉間に線維化が見られた（図1B,1C）。好酸球の浸潤が症例 1, 2, 7, 11 で見られた（図1C 矢印）。EVG 染色を行うと，閉塞性静脈炎が CSS の全症例で観察された（図1D）。顕微鏡的唾石や微小膿瘍は CSS では見られなかった。

唾石症では全例で，肉眼的に唾石が確認された。唾液腺内へのリンパ球，形質細胞浸潤が見られ，軽度から中等度見られ，好中球浸潤を伴っていた。微小膿瘍の形成がところどころで見られた。好酸球浸潤は殆ど見られなかった。線維化は導管周囲，小葉内に見られた。閉塞性静脈炎は見られなかった。

SS では唾液腺内への軽度のリンパ球浸潤と小葉の萎縮が見られた。閉塞性静脈炎は見られなかった。

3. IgG と IgG4 の免疫染色

唾液腺病変への IgG 陽性形質細胞は CSS，唾石症，SS のすべてに見られたが，CSS では特に多く見られた（図2A, 2C）。IgG4 の免疫染色では，CSS ではびまん性に浸潤する形質細胞の大部分が IgG4 陽性であった（図2B）。強拡大 1 視野における IgG4 陽性形質細胞数は 62.2 個から 232.4 個であった。対照的に SL, SS では，強拡大 1 視野あたりの IgG4 陽性形質細胞が唾石症で平均 2.8 個，SS では 1.4 個以下と，殆ど見られなかった（図2D）。IgG4 陽性形質細胞／IgG 陽性形質細胞比を図3 に示した。CSS の IgG4 陽性形質細胞／IgG 陽性形質細胞比は唾石症，SS と比べ有意に高値であった。また，すべての CSS で 45% 以上の値を示した。

考　　察

CSS の組織学的特徴は，現在までに報告[3]されている自己免疫性膵炎の組織像に類似していた。このため，CSS と自己免疫性膵炎の両疾患に共通の病態機序の関与が考えられた。CSS 症例においては，IgG4 陽性形質細胞／IgG 陽性形質細胞比が全例で 45% 以上となり，CSS の病態において浸潤する形質細胞の大部分が IgG4 陽性となることは特徴的であると考えられた。

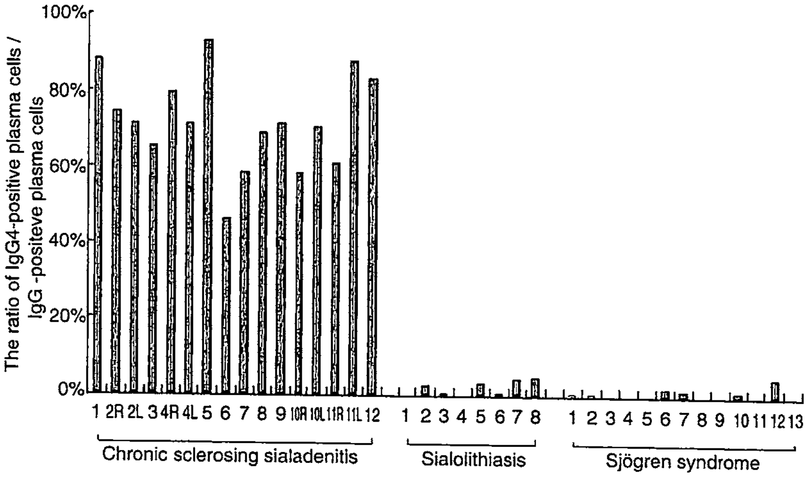

図3　IgG 陽性形質細胞／IgG4 陽性形質細胞比
R:右、L:左

自己免疫性膵炎以外の疾患において，血清 IgG4 値の上昇は，アトピー性皮膚炎，尋常性天疱瘡などで報告されている[8]。しかし近年では，自己免疫性膵炎患者の，腫瘤形成性の膵外病変にも IgG4 陽性形質細胞浸潤が見られることが報告されており，Kamisawa らは，IgG4 関連全身疾患という疾患概念を提唱している[9]。IgG4 関連疾患の１つとして，CSS が単独で，あるいは唾液腺外の腫瘤形成性の病変と合併して発症することが考えられた。

今回の検討では，唾液腺外の腫瘤形成性病変を伴う CSS（全身型）が 12 例中 5 例に見られた。唾液腺外病変を伴う例は全例が男性で，両側性の顎下腺腫大，頚部リンパ節腫大が高頻度に見られた。対照的に唾液腺外病変を伴わない CSS（局所型）は女性に多かった。しかし，全身型と局所型の唾液腺病変の病理所見の違いは見られなかった。CSS の局所型と全身型が同じ病因によるものなのか，それとも異なる病因による疾患なのかはまだ不明であり，更なる検討が必要であると考えられた。

結論として，IgG4 陽性形質細胞は CSS の病態において密接な関係があると思われた。CSS は自己免疫性膵炎と同様に IgG4 関連疾患の１つと考えられた。

文献

1) Küttner H: Uber entzündliche Tumoren der Submaxillar-speicheldrüse. Beitr Klin Chir 15: 815-834, 1896.
2) Dooreck BS, et al: Autoimmune pancreatitis in the spectrum of autoimmune exocrinopathy associated with sialoadenitis and anosmia. Pancreas 28: 105-107, 2004.
3) Zen Y, et al: IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: Do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? Am J Surg Pathol 28: 1193-1203, 2004.
4) Hamano H, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344: 732-738, 2001.
5) Tsuneyama K, et al: Immunological similarities between primary sclerosing cholangitis and chronic sclerosing sialadenitis: report of the overlapping of these two auto-immune diseases. Dig Dis Sci 45: 366-372, 2000.
6) Tiemann M, et al: Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland is mainly due to a T lymphocyte immune reaction. Mod Pathol 15: 845-852, 2002.
7) Van der Zee JS, et al: Immunochemical characteristics of IgG4 antibodies. N Engl Reg Allergy Proc 9: 31-33,1988.
8) Shirakata Y, et al: Subclass characteristics of IgG auto-antibodies in bullous pemphigoid and pemphigus. J Dermatol 17: 661-666, 1990.
9) Kamisawa T, et al: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 38: 982-984, 2003.