

IgG4関連疾患の唾液腺病変における病態生理

—免疫学的異常を中心に—

森山雅文, 中村誠司

【要旨】

IgG4関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は, 全身の諸臓器にIgG4陽性形質細胞の浸潤と高IgG4血症がみられる特異な疾患である. 近年になって提唱された疾患概念ということもあり, その病態や発症機序については未だに不明な点が多い. 本稿ではIgG4-RDの唾液腺病変における病態生理について解説する.

[日サ会誌 2015; 35: 55-60]

キーワード: IgG4関連疾患, ミクリッツ病, キュトナー腫瘍, シェーグレン症候群, ヘルパー T細胞, マクロファージ

Pathogenesis of Salivary Glands Involved in IgG4-related Disease

— Focusing on immunological abnormalities —

Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura

Keywords: IgG4-related disease, Mikulicz's disease, Küttner's tumor, Sjögren's syndrome, helper T cell, macrophage

はじめに

IgG4関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は, 全身の様々な臓器の腫大や肥厚を生じ, 高IgG4血症, 罹患部への著明なIgG4形質細胞浸潤, 線維化ならびに閉塞性静脈炎がみられる特異な疾患群である¹⁾. 従来ミクリッツ病 (Mikulicz's disease: MD) およびキュトナー腫瘍 (Küttner's tumor: KT) と呼ばれていた涙腺・唾液腺病変はこの疾患群の代表的なものであり, この疾患概念の下ではIgG4関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: IgG4-DS) と呼ばれている²⁾. 特にMDに関しては, 以前はシェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome: SS) の亜型とも考えられていたが³⁾, 最近ではSSとは全く異なる病態であることが示されている⁴⁾. われわれは以前からIgG4-DSとSSの相違点について臨床的, 病理組織学的ならびに免疫学的に検討してきたので, 本稿ではその研究成果を解説する.

1. IgG4-DSとSSの臨床・病理組織学的相違点

当科を受診したIgG4-DS患者28例の臨床所見をTable 1に示す. 平均年齢は 62.2 ± 11.4 歳 (31-79歳) で, 男性が11例, 女性が17例とやや女性に多かった. 病歴期間は平均 35.8 ± 62.9 ヵ月 (3ヵ月~20年) で, 腫脹部位とし

ては涙腺 (46.4%) と顎下腺 (85.7%) が高頻度に認められ, 耳下腺が単独に腫脹する症例はみられなかった. また, 口腔乾燥の自・他覚的症状や唾液分泌量の有意な減少を認めたものは半数以下であった. 血清学的検査では, 27例中21例 (77.8%) で高ガンマグロブリン血症を認め, 血清IgG4は検索できたすべての症例で高値であり, 平均 840.0 ± 619.7 mg/dL (151-2290 mg/dL) と著明に上昇していた. リウマトイド因子と抗核抗体はほとんどの症例で陰性で, 抗SS-A/SS-B抗体は全例で陰性であった. また, 約半数の症例 (46.4%) で自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) や硬化性胆管炎などの他のIgG4-RDを合併していた.

病理組織学的所見としては, Figure 1に示すように, IgG4-DSの腫脹した顎下腺では, 著明なリンパ球浸潤とともに異所性胚中心 (ectopic germinal center: eGC) の形成を認め, その周囲を取り囲むように著明な線維化を認めた. また, IgG4陽性形質細胞はeGCの周囲にびまん性にみられた. 口唇腺でIgG4-DSとSSとの比較検討をしたところ, IgG4-DSにおけるリンパ球の浸潤様式はびまん性であり, SSで見られるような導管周囲性ではなく, 導管の破壊はほとんどみられなかった. また, IgG4-DSにおけるeGCの形成はSSよりも高頻度であり (Figure 2), SS

九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座
顎顔面腫瘍制御学分野

著者連絡先: 森山雅文 (もりやま まさふみ)
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1
九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座
顎顔面腫瘍制御学分野
E-mail: moriyama@dent.kyushu-u.ac.jp

Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences Faculty of Dental Science, Kyushu University

*掲載画像の原図がカラーの場合, HP上ではカラーで閲覧できます.

Table 1. IgG4-DS患者28例の臨床所見

患者番号	年齢	性別	病期期間	合併症	膨張部位						乾燥症状		シルマーテスト (右/左) (mm/5min)	血清学的初見						
					涙腺	耳下腺	顎下腺	舌下腺	口蓋腺	口唇腺	口腔	眼		RF (IU/mL)	ANA	IgG (mg/dL)	IgG4 (mg/dL)	抗SS-A	抗SS-B	
1	70	男性	6ヵ月	喘息	-	○	○	-	-	-	○	○	1.0	1/1	20>	-	2,010	ND	-	-
2	48	女性	3ヵ月	喘息	○	-	-	-	-	○	○	4.0	8/4	20>	1+	2,401	ND	-	-	
3	31	女性	1年6ヵ月	AIP, 糖尿病	○	○	-	○	-	-	○	-	8.0	ND	20>	1+	2,055	ND	-	-
4	68	女性	3ヵ月	AIP, 糖尿病	○	-	○	○	-	-	○	-	13.0	ND	20>	ND	2,827	ND	-	-
5	52	女性	3年	乳癌	○	-	○	○	○	○	○	7.8	ND	20>	2+	3,191	ND	-	-	
6	37	女性	20年		○	○	○	-	-	-	○	○	14.0	4/9	65	3+	1,443	ND	-	-
7	66	男性	2年	前立腺肥大	-	-	○	○	-	-	-	-	16.0	ND	ND	ND	ND	ND	-	-
8	65	男性	5ヵ月	間質性腎炎	-	-	○	-	-	-	○	-	12.0	ND	20>	-	3,142	1,700	-	-
9	57	女性	6ヵ月	AIP, SC	○	-	○	-	-	-	-	-	9.8	3/3	20>	-	1,842	748	-	-
10	61	女性	3ヵ月	AIP, SC	-	-	○	-	-	-	○	○	6.3	3/1	ND	-	2,891	1,080	-	-
11	64	女性	1年	AIP	-	○	○	-	-	-	○	○	ND	ND	61	2+	2,585	456	-	-
12	79	女性	10年	AIP, SC	-	○	○	-	-	-	○	○	ND	ND	20>	-	2,430	896	-	-
13	60	女性	1年	AIP, SC	-	-	○	-	-	-	○	○	11.6	ND	20>	-	2,087	490	-	-
14	70	女性	5年		-	○	-	○	○	○	○	○	11.1	ND	20>	-	5,408	1,930	-	-
15	76	女性	4ヵ月	糖尿病	-	○	○	-	-	-	○	○	5.3	4/9	ND	-	2,381	823	-	-
16	79	女性	3ヵ月		-	○	○	-	-	-	-	-	ND	ND	20>	-	2,608	896	-	-
17	46	女性	6ヵ月	甲状腺炎	○	-	○	○	○	○	○	-	8.1	ND	20>	-	2,200	769	-	-
18	66	男性	5年		○	-	○	-	-	-	-	-	17.2	3/3	20>	-	2,121	344	-	-
19	61	男性	3年	間質性肺炎	○	○	○	○	-	-	-	-	6.8	3/1	20>	-	7,603	2,290	-	-
20	61	男性	2年	喘息	○	-	-	○	-	-	-	-	12.5	ND	20>	-	2,728	590	-	-
21	68	男性	3ヵ月	高血圧	○	○	○	-	-	-	-	-	22.9	ND	ND	±	1,662	458	-	-
22	69	男性	20年	AIP	-	-	○	○	-	-	○	-	12.0	ND	ND	ND	1,675	484	-	-
23	74	男性	7ヵ月	AIP, 後腹膜線維症	○	-	○	-	-	-	-	-	10.2	ND	4	2+	4,217	524	-	-
24	57	女性	4ヵ月	花粉症	-	-	○	-	-	-	-	-	12.0	ND	ND	ND	1,188	151	-	-
25	55	男性	2年	AIP, 前立腺痛	○	○	○	○	-	-	-	-	7.4	ND	ND	-	2,092	617	-	-
26	75	女性	6ヵ月		-	-	○	-	-	-	-	-	14.0	ND	-	-	1,637	191	-	-
27	70	女性	1年	AIP, 後腹膜線維症	-	-	○	-	-	-	○	-	ND	ND	-	-	2,238	271	-	-
28	71	男性	2年		-	-	○	-	-	-	○	-	8.4	ND	ND	ND	1,476	335	-	-

AIP：自己免疫性膵炎，SC：硬化性胆管炎，RF：リウマトイド因子，ANA：抗核抗体，-：陰性，ND：未実施，太字は基準値より高値

ではIgG4-DSでみられるIgG4陽性形質細胞の浸潤はみられなかった。

次にIgG4-DSの画像所見について検討すると、唾液腺造影検査では、腫脹して腫瘤を形成した部位に一致して造影剤の陰影欠損が認められることがあるが、SSに特徴的な点状陰影像（apple tree sign）などの特記すべき所見を示さないことが多い（Figure 3）。SSのように点状陰影がみられない理由としては、前述のように、IgG4-DSでは唾液腺導管の破壊がほとんど認められないため、導管からの造影剤の貯留や漏出がないのではないかと推察される。

超音波検査では、IgG4-DSで腫脹した唾液腺は血流豊富な結節状（nodular）もしくは網状（reticular）の低エコー領域として描出されるが、周囲の腺は正常であることが多い。一方、SSでは低エコーと線状または点状の高エコー領域が散在しており、さらに進行例ではネット状の高エコーを呈する（Figure 3）。

CT検査では、IgG4-DSで腫脹した唾液腺は基本的に慢性炎症性変化を呈する。血流は豊富であり、造影性がやや強いなどの変化がみられることもある。一方、SSでは

脂肪変性により salt & pepper pattern を呈することが多い。超音波検査に関しては、われわれはSSとの鑑別に極めて有用であることを報告しており⁵⁾、唾液腺造影とCT検査を含めた画像検査は、SSとの鑑別だけでなくIgG4-DSの診断および病変の経時的評価にも重要であると考えられる。

2. IgG4-DSとSSの免疫学的相違点

SSは涙腺や唾液腺などの外分泌腺が特異的に障害される自己免疫疾患であり、外分泌腺の導管を標的とするため、導管周囲性のリンパ球浸潤を特徴とする。浸潤するリンパ球は主にCD4陽性ヘルパーT（helper T: Th）細胞であり、これらのTh細胞から産生されるサイトカインがSSの病態形成に関与していると考えられている⁶⁾。Th細胞は分泌するサイトカインや発現する転写因子により、Th1, Th2, Th17, 制御性T細胞（regulatory T cell: Treg）、および濾胞性ヘルパーT細胞（follicular helper T: Tfh）と呼ばれる少なくとも5つのサブセットが存在する。

われわれはSSの唾液腺病変におけるこれらのTh細胞の

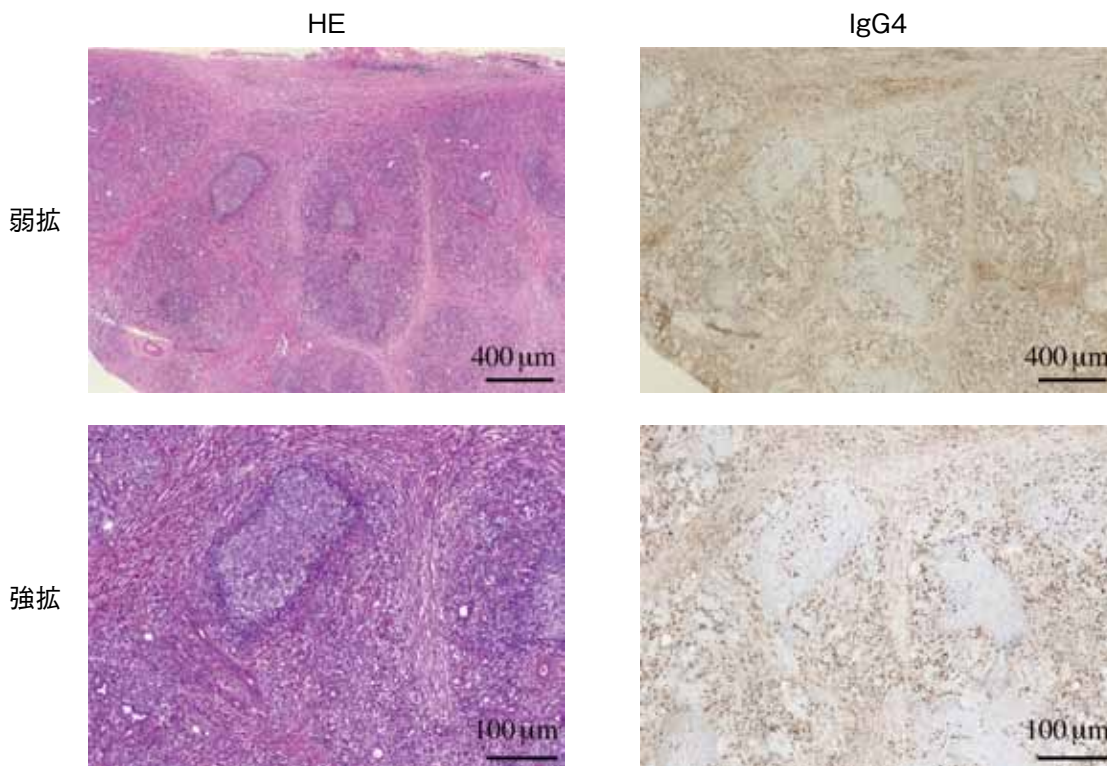


Figure 1. IgG4-DSにおける顎下腺の病理所見

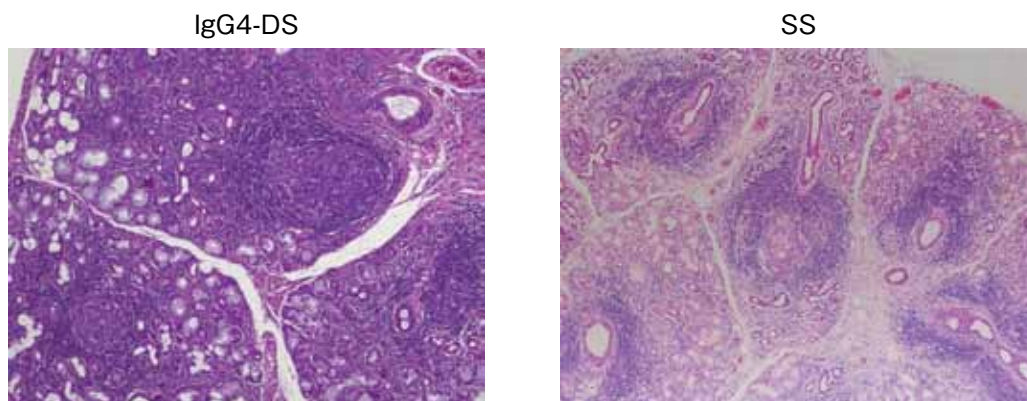


Figure 2. IgG4-DSとSSにおける口唇腺の病理所見 (文献14より引用改変)

eGCの形成頻度は、IgG4DSで60.0% (12/20例), SSで22.7% (15/66例)であった。

サブセットに注目し、その局在とサイトカイン産生について検討した。その結果、SSではTh1とTh17細胞がIFN- γ やIL-17などのサイトカインを産生し、導管上皮と相互に刺激し合うことにより、SSの発症と病態維持に重要な役割を果たしていることが示された。さらに、一部の症例ではTfhやTh2細胞が集積し、IL-4やIL-21を産生することによりeGCの形成を促進し、B細胞の形質細胞への分化を誘導することが示された。このような病態の変化は一部の症例でのみみられるが、高ガンマグロブリン血症や悪性リンパ腫などの腺外症状を引き起こす可能性を考えている⁷⁻⁹⁾ (Figure 4)。

一方、IgG4-RDでは喘息や高IgE血症を認める症例が多いため、臨床的にはアレルギーが関与する可能性が示

唆されていたが、それを裏付ける免疫学的な検討はほとんどされていなかった。しかし近年、IgG4-RD患者の罹患臓器や末梢血を用いたサイトカインプロファイルの検討結果から、現在ではIgG4-RDはTh2依存性の疾患であると考えられている。われわれもIgG4-DSの唾液腺病変におけるTh細胞の関連分子について検索を行い、IL-4などのTh2サイトカインだけでなく、主にTregが産生するIL-10やその転写因子であるFoxp3の発現が亢進していることを見出した¹⁰⁾。IL-4はIgG4およびIgEへのクラススイッチを促進することが一般に知られているが、近年では、Tregが産生するIL-10とともにIL-4でB細胞を共刺激すると、IgEへのスイッチングが抑制されてIgG4へのスイッチングが促進されること、さらにはIL-10そのものが

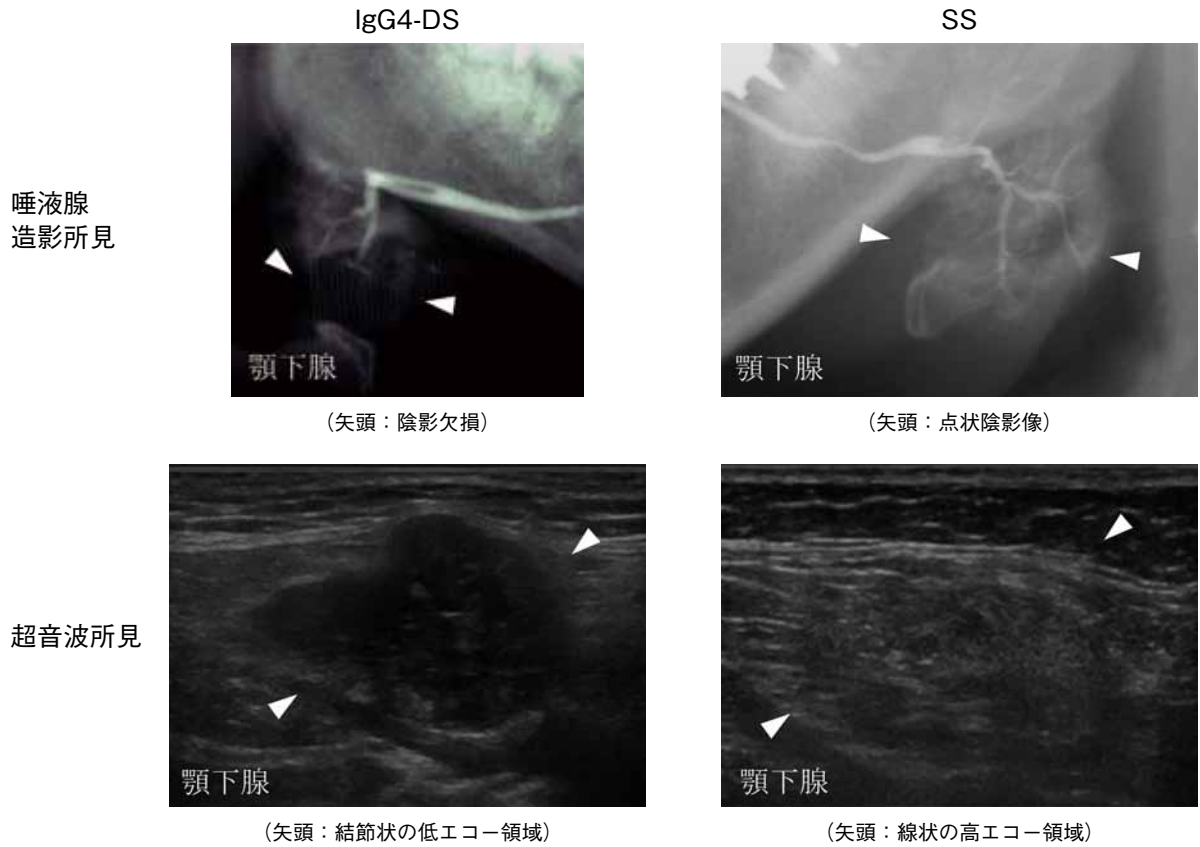


Figure 3. IgG4-DSとSSにおける唾液腺の画像所見 (文献5より引用改変)

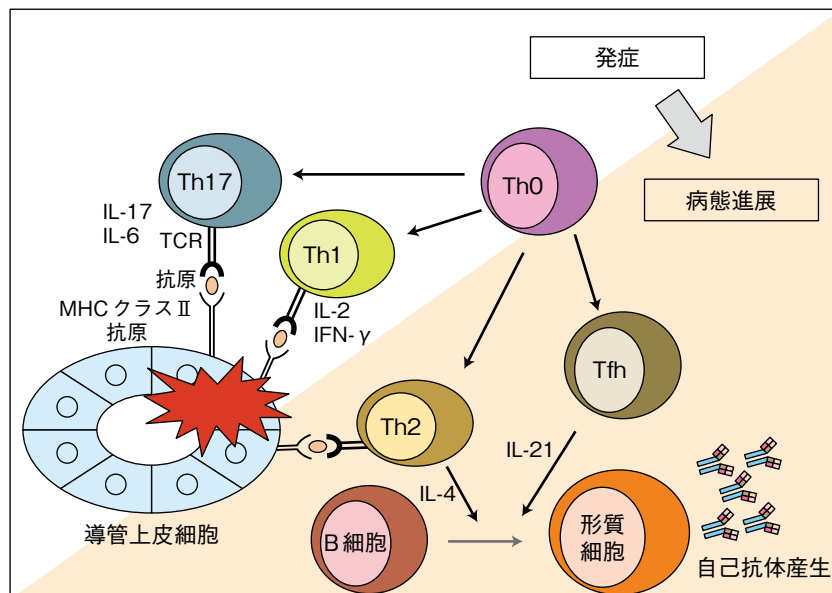


Figure 4. SSの唾液腺病変におけるThサブセット (文献8より引用改変)

形質細胞のIgG1の産生を抑制してIgG4の産生を増加させることが報告された¹¹⁾。このような選択的なIgG4の誘導は「modified Th2 reaction」と呼ばれており、IgG4-DSの唾液腺病変においてもIgG4の発現がIL-4およびIL-10の発現と有意な正の相関を示すため、IgG4-DSのIgG4産生にはTh2だけでなくTregの免疫応答も関与していることが強く示唆された。

また、前述のように、IgG4-DSの唾液腺病変における病理組織学的な特徴として「eGCの過形成」が挙げられる。最近の報告では、Tfhが特異的な転写因子B cell lymphoma-6を発現してIL-21を産生し、eGCの形成や自己免疫疾患の病態に関与していることが示唆されている¹²⁾。IL-21はTfhの他にもTh2やTh17細胞も産生することが報告されているため¹³⁾、われわれはIgG4-DSにおけるIL-21の発現とその産生細胞について検索を行った。その結果、IgG4-DSの唾液腺病変ではTh2細胞によるIL-21の過剰発現が確認され、eGCの過形成に深く関与している可能性が示唆された¹⁴⁾。

これまでのIgG4RDの基礎的研究では、Th細胞などの獲得免疫が注目されてきたが、最近では自然免疫に関する研究にも関心が高まってきている。Watanabeら¹⁵⁾はIgG4RDの1つであるAIPにおいて、自然免疫で重要な役割を担う単球/マクロファージの細胞内センサーファミリーであるToll様受容体やNod様受容体の活性化がIgG4産生を促進することを報告している。マクロファージはM1とM2マクロファージに分類されるが、M2マクロファージはTh2サイトカインにより誘導され、IL-10やCCL18を産生することにより線維化に関与しているとされている^{16, 17)}。そこでわれわれは、唾液腺におけるマクロファージの浸潤と局在に注目し、IgG4-DSの線維化と

マクロファージとの関連について検討を行った。その結果、IgG4-DS患者ではM2マクロファージの細胞数およびM2/M1比はSS患者および健常者より有意に高く、IL-10とCCL18はIgG4-DSのみに線維化周囲に強い発現を認め、M2マクロファージの局在とほぼ一致していた¹⁸⁾。

前述のとおり、IgG4RDはTh2依存性の疾患であることが知られているが、Th2細胞の活性化機序については不明である。IL-33はST2 (IL-33受容体)を発現しているTh2細胞を活性化させ、Th2サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13)の産生を促進させることにより、アレルギーの発症に関与すると報告されている¹⁹⁾。IL-33の発現細胞は主に上皮細胞とされていたが、最近ではマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞からも産生されることが報告されている²⁰⁾。そこでわれわれは、IgG4-DSにおけるIL-33の発現と産生細胞の同定を行った。その結果、IgG4-DSの唾液腺病変では、SSや唾石による慢性顎下腺炎と比較して、IL-33, ST2, Th2サイトカインのmRNA発現が有意に亢進しており、IL-33とTh2サイトカインのmRNA発現量は正の相関を認めた。また、IL-33は全例で導管上皮に発現していたが、IgG4-DSにおいてのみeGC周囲にも発現しており、M2マクロファージの局在とほぼ一致していた。これらの結果により、M2マクロファージから産生されるIL-33がST2を介してTh2細胞のサイトカイン産生を促進し、IgG4RDに特徴的なTh2依存性の病態形成に関与していることが示唆された。

このように、IgG4RDの病態形成には獲得免疫だけではなく、自然免疫、特にマクロファージの関与が示唆され、われわれはFigure 5に示すような病態モデルを提唱している⁸⁾。

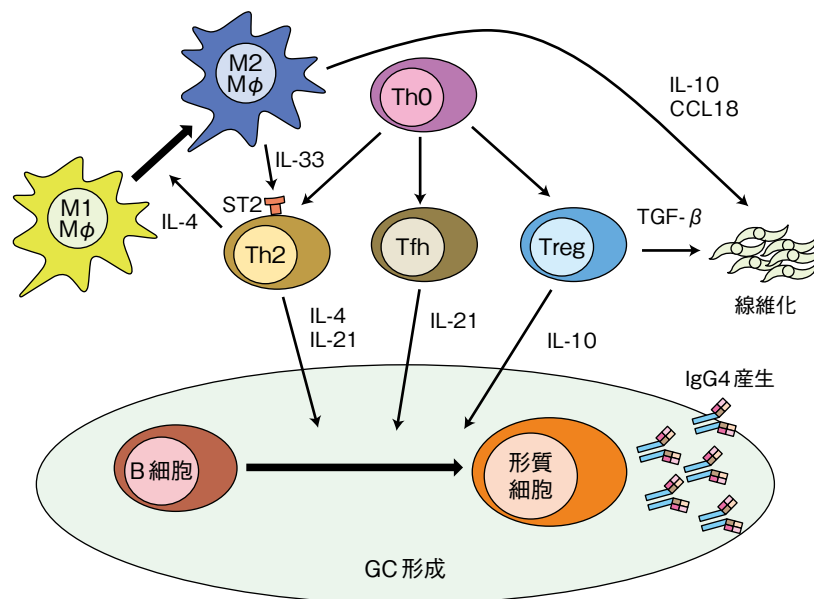


Figure 5. IgG4-DSの唾液腺病変におけるThサブセット (文献8より引用改変)

おわりに

本稿ではIgG4-DSの特異的な病態について検討を行った。IgG4-RDの第一選択治療はステロイドであるが、奏効するものの再発が多く²¹⁾、長期投与により糖尿病や骨粗鬆症などの合併症も問題となっている。今後のさらなる基礎的研究によりIgG4-RDの発症機序が解明されれば、ステロイド治療に代わるより有効な標的分子治療が確立できるのではないかと期待している。

謝辞：稿を終えるにあたり、本研究の共同研究者である九州大学病院口腔画像診断科の清水真弓先生に深謝致します。

本報告の要旨は、第34回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会シンポジウム（2014年11月2日，新潟市）で発表した。

引用文献

- 1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 1-14.
- 2) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 3061-7.
- 3) Morgan WS, Castleman BA. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol*. 1953; 29: 471-503.
- 4) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 227-34.
- 5) Shimizu M, Moriyama M, Okamura K, et al. Sonographic diagnosis for Mikulicz disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108: 105-13.
- 6) Prochorec-Sobieszek M, Wagner T. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Otolaryngol Pol*. 2005; 59: 559-64.
- 7) Maehara T, Moriyama M, Hayashida JN, et al. Selective localization of T helper subsets in labial salivary glands from primary Sjögren's syndrome patients. *Clin Exp Immunol*. 2012; 169: 89-99.
- 8) Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, et al. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a critical review. *J Autoimmun*. 2014; 51: 81-8.
- 9) Moriyama M, Hayashida JN, Toyoshima T, et al. Cytokine/chemokine profiles contribute to understanding the pathogenesis and diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2012; 169: 17-26.
- 10) Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 254-63.
- 11) Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy*. 2008; 63: 1455-63.
- 12) Yu D, Rao S, Tsai LM, Lee SK, et al. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment. *Immunity*. 2009; 31: 457-68.
- 13) Nurieva R, Yang XO, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*. 2007; 448: 480-3.
- 14) Maehara T, Moriyama M, Nakashima H, et al. Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 2011-9.
- 15) Watanabe T, Yamashita K, Fujikawa S, et al. Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 914-24.
- 16) Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. *J Clin Invest*. 2008; 118: 3522-30.
- 17) Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 23-35.
- 18) Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, et al. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol*. 2015; 156: 9-18.
- 19) Louten J, Rankin AL, Li Y. Endogenous IL-33 enhances Th2 cytokine production and T-cell responses during allergic airway inflammation. *Int Immunol*. 2011; 23: 307-15.
- 20) Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005; 23: 479-90.
- 21) Yamamoto M, Takahashi H, Ishigami K, et al. Evaluation and Clinical Validity of a New Questionnaire for Mikulicz's Disease. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012 :283459.