

●症 例

椎体周囲に後縦隔腫瘍を形成した IgG4 関連疾患の 1 例

谷口 優子^{a,*} 森山有紀子^a 三ツ村隆弘^a
 瀧 玲子^a 吉澤 正文^a 高野 弥奈^b

要旨：症例は 41 歳男性。主訴は左顎下リンパ節腫大，両側眼瞼腫脹。胸部 CT で縦隔リンパ節腫大，胸椎椎体周囲の帯状後縦隔腫瘍を認めた。左顎下リンパ節生検ではリンパ濾胞増生，濾胞間の小型リンパ球浸潤，IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられた。後縦隔腫瘍生検では散在性リンパ球集簇，周囲に形質細胞増加，IgG, IgG4 陽性細胞のびまん性増加を認めた。血清 IgG, IgG4 高値とあわせ IgG4 関連疾患と診断した。プレドニゾロン 30 mg/日の投与により両側眼瞼腫脹改善，後縦隔腫瘍縮小を認めた。本例は後縦隔腫瘍に対し CT ガイド下経皮的生検で病理組織像を得た IgG4 関連疾患の貴重な 1 例である。

キーワード：縦隔，リンパ節，IgG4，経皮的生検，副腎皮質ステロイド

Mediastinum, Lymph node, IgG4, Percutaneous biopsy, Corticosteroid

緒 言

近年これまで原因不明とされてきた全身諸臓器の形質細胞浸潤主体の硬化性病変の本態が IgG4 関連疾患であるとの報告が増えつつある¹⁾²⁾。胸部においても同疾患の報告が散見される³⁾⁴⁾が，後縦隔病変についての記載はまだまだ少ない。今回，我々は胸椎椎体周囲に帯状の後縦隔腫瘍を形成し，CT ガイド下経皮的生検で病理組織像が得られた IgG4 関連疾患の 1 例を報告する。

症 例

患者：41 歳，男性。

主訴：左顎下リンパ節腫大，両側眼瞼腫脹。

既往歴：小児期および 40 歳 気管支喘息，34 歳 慢性扁桃炎，両側口蓋扁桃摘出術。

家族歴：母 乳癌，高血圧症。

生活歴：喫煙 20～37 歳まで 20 本/日，飲酒 なし。

職業 洋服販売。

現病歴：2006 年夏頃より左顎下リンパ節腫大が出現し，同年 8 月当院耳鼻科を受診した。10 月同科で同部生検が施行され，非特異的なリンパ濾胞過形成の所見であっ

た。2008 年 1 月頃より両側眼瞼腫脹も出現した。3 月の造影 CT 検査で左顎下リンパ節 (Fig. 1A) と両側涙腺腫大を指摘されサルコイドーシスの疑いで 4 月当科外来受診となった。口腔内や結膜の乾燥感はなかった。当科受診時の胸部単純 CT で気管支血管束の肥厚，縦隔リンパ節腫大，胸椎椎体周囲の帯状の後縦隔腫瘍を認めた。なお 6 月の FDG-PET では胸椎椎体周囲腫瘍影と全身のリンパ節に集積亢進を認めた。

同年 5 月の 2 回目の左顎下リンパ節生検でリンパ濾胞増生，濾胞間の小型リンパ球浸潤，IgG4 陽性形質細胞の増加が認められ Castleman 病または IgG4 関連リンパ節症が疑われた (Fig. 2A, B)。免疫組織染色での κ, λ 鎖の偏り，表面マーカー法でのリンパ球の異常集団，サザンプロット法での免疫グロブリン H 鎖の再構成，いずれも認めず悪性リンパ腫は否定的であった。IgG4 関連疾患を最も疑ったが，胸部に腫瘍形成を認めた症例の報告はまだまだ少なく，精査が必要と考え 2008 年 8 月椎体周囲の後縦隔腫瘍に対する生検目的で入院となった。

入院時現症：身長 178.8 cm，体重 70.5 kg，体温 37.0℃，血圧 148/86 mmHg，脈拍 88/min，SpO₂ 98% (室内気)。両側眼瞼腫脹あり。貧血黄疸なし。両側顎下リンパ節腫大あり (左 1～2 cm 大，数個，右 1 cm 大，2 個)。胸部聴診異常なし。腹部異常なし。四肢異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血白血球数・分画に異常を認めなかった。生化学的には，TP 10.6 g/dl，IgG 8,304 mg/dl，IgG4 3,660 mg/dl と高値を認めたほか，sIL-2R 1,760 U/ml と軽度上昇を認めた。各種自己抗体は陰性であった。

入院時画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 3) では右傍脊

連絡先：谷口 優子

〒180-8610 東京都武蔵野市境南町 1-26-1

^a武蔵野赤十字病院呼吸器科

^b同 血液・腫瘍内科

*現 九段坂病院内科

(E-mail: yu-taniguchi@peach.odn.ne.jp)

(Received 19 May 2011/Accepted 7 Dec 2011)

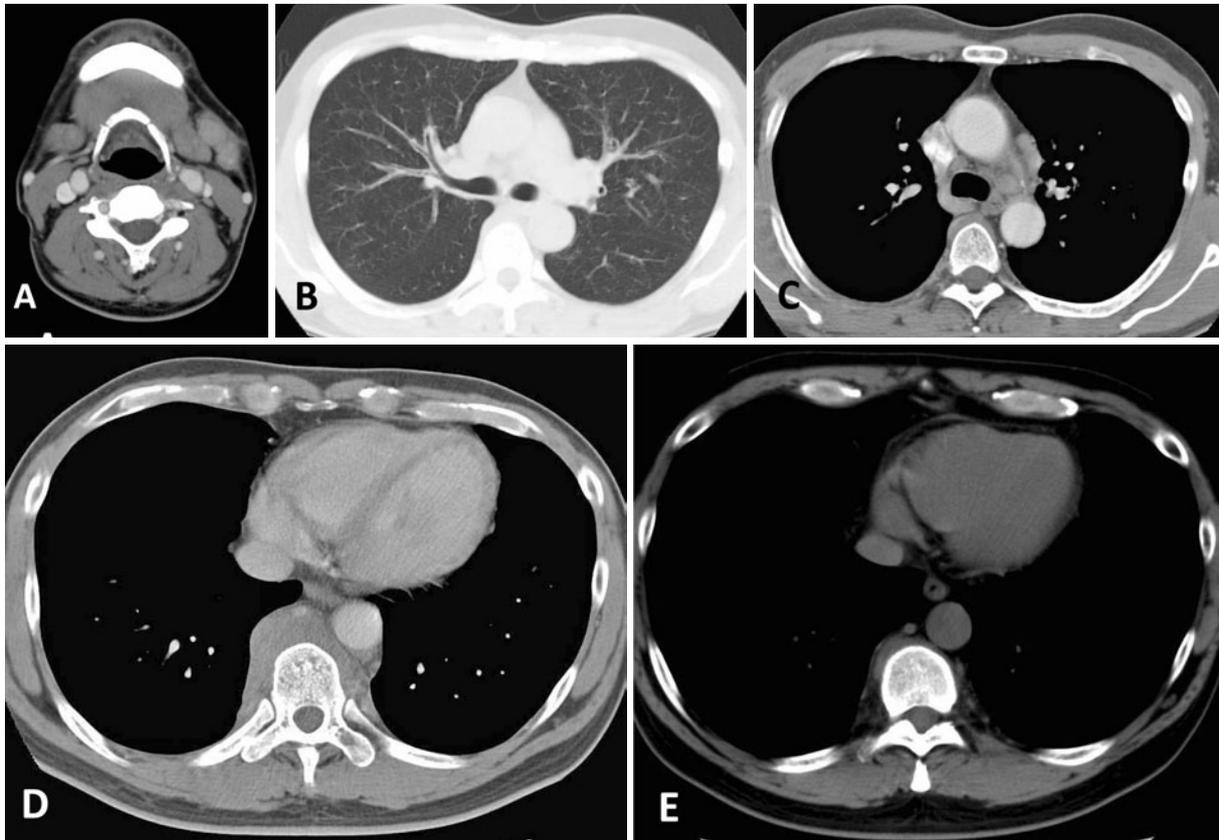


Fig. 1 Enhanced CT scan of the neck in March 2008 showing left submandibular lymphadenopathy (A), enhanced CT scans of the chest in August 2008 showing thickening of the bronchovascular bundles (B), mediastinal lymphadenopathy (C), and a posterior mediastinal tumor around thoracic vertebrae (D). Chest CT after about 3 months of steroid treatment revealing reduction of the posterior mediastinal tumor around the thoracic vertebrae (E).

柱線の外側への偏位がみられた。胸部造影CTでは4月と同様に気管支血管束肥厚 (Fig. 1B), 縦隔リンパ節腫大 (Fig. 1C), 胸椎椎体から肋骨頭周囲に帯状の後縦隔腫瘍 (Fig. 1D) を認めた。

臨床経過：胸椎椎体周囲の腫瘍に対するCTガイド下経皮的生検の結果，脂肪組織や線維性結合組織を背景に小～中型のリンパ球の散在性集簇，その周囲に形質細胞の増加部がみられ，免疫染色でIgG, IgG4陽性細胞のびまん性増加を認めた (Fig. 2C, D)。IgG4陽性細胞/IgG陽性細胞比は約50%であった。2006年10月の1回目の左顎下リンパ節生検組織像を再検討し免疫染色を追加した結果，2008年5月の2回目の生検組織と同様に，IgG4陽性細胞/IgG陽性細胞比は約75%であった。これらの病理組織学的所見と血清IgG, IgG4高値をあわせ，IgG4関連疾患と診断した。

プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30 mg/日の投与を開始後数日で両側眼瞼腫脹は著明に改善した。2週後にPSL 20 mg/日に減量し，以後血清IgGの再上昇がないことを確認しながらPSLの漸減を続け投与開始8ヶ月後より5 mg/日で維持した (Fig. 4)。PSL投与開始後

1ヶ月でIgG値は正常化し，開始後約3ヶ月の胸部CTで椎体周囲の帯状の後縦隔腫瘍の縮小を認めた (Fig. 1E)。PSL 5 mg/日により6ヶ月維持した時点で両側眼瞼腫脹，縦隔リンパ節腫大，後縦隔腫瘍とも残存しているが，悪化は認めていない。なお経過中膝臓病変はみられなかった。

考 察

2001年自己免疫性腭炎の患者の血清IgG4が高値であり病理組織学的に病巣内にIgG4陽性細胞浸潤が多いことが報告⁵⁾されて以来，IgG4関連病変が注目されている。その後，腭外の諸臓器にIgG4関連病変が同定され^{1)~4)}，現在では，これらのIgG4陽性形質細胞浸潤と硬化性変化を伴う病変は，IgG4関連疾患として一元的に考えられつつある。今回報告の本症例は，胸椎椎体周囲後縦隔腫瘍および顎下リンパ節の生検での病理組織学的所見と血清IgG, IgG4の高値より，IgG4関連疾患と診断した。IgG4関連疾患として本症例類似の椎体周囲後縦隔病変についての報告はまれで，同様の画像所見を呈したのは，我々が検索しえた範囲ではいまだ2例⁶⁾⁷⁾である。うち1例⁷⁾

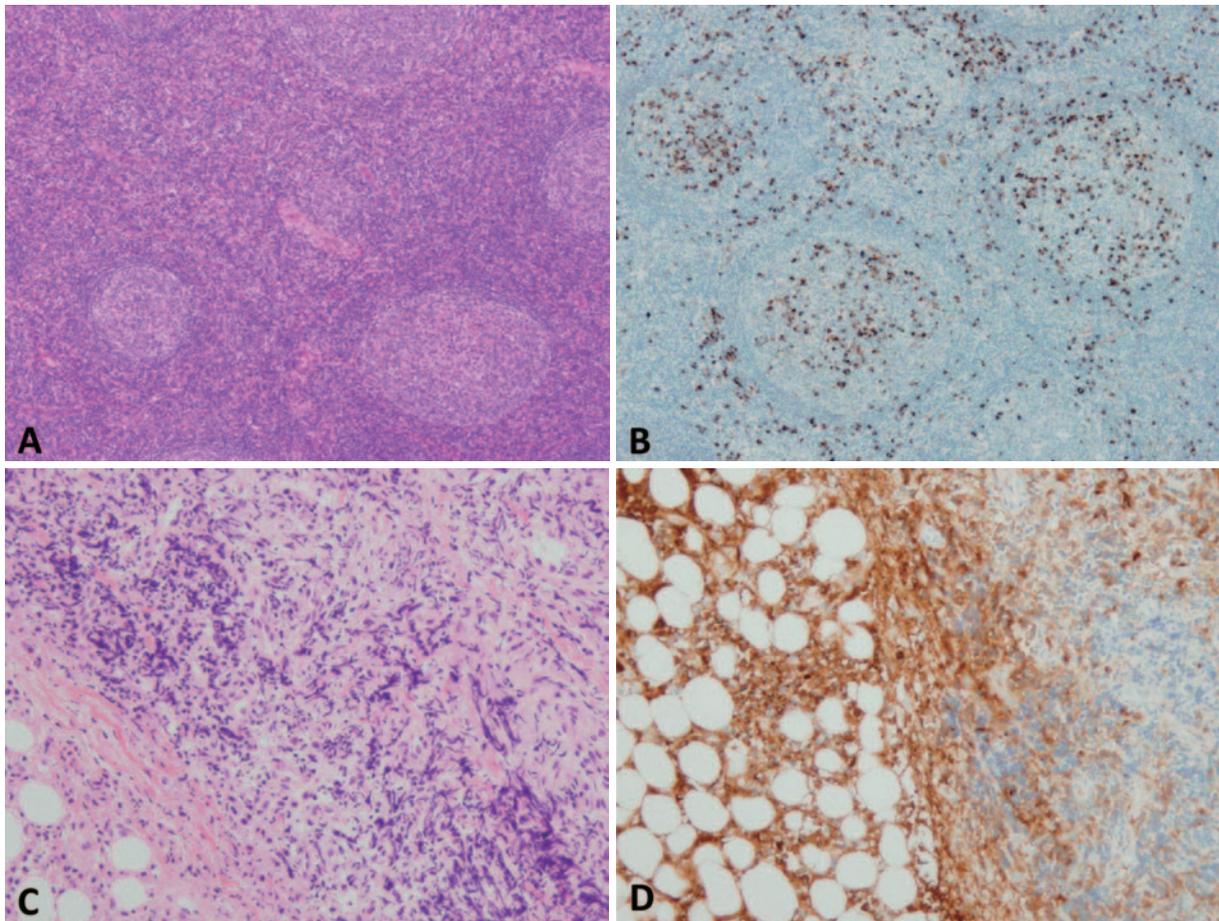


Fig. 2 (A) Histopathological findings of the biopsy specimens of the left submandibular lymph node in May 2008, showing follicular hyperplasia and lymphoplasmacytic infiltration (hematoxylin-eosin stain, $\times 40$), and (B) IgG4+ plasma cell infiltration (immunohistochemical staining of IgG4, $\times 40$). (C) Histopathological findings of the biopsy specimens of the posterior mediastinal tumor in August 2008, showing lymphoplasmacytic infiltration (hematoxylin-eosin stain, $\times 100$) and (D) many IgG4+ plasma cells (immunohistochemical staining of IgG4, $\times 100$).

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Alb	3.4 g/dl	Serology	
WBC	4,300/ μ l	AST	18 IU/L	CRP	0.10 mg/dl
Neutro	58.2%	ALT	17 IU/L	IgG	8,304 mg/dl
Eosino	7.0%	LDH	172 IU/L	IgG1	2,900 mg/dl
Baso	0.9%	BUN	12.3 mg/dl	IgG2	1,710 mg/dl
Lymph	27.9%	Cr	0.80 mg/dl	IgG3	34 mg/dl
Hb	14.0 g/dl	Na	136 mEq/L	IgG4	3,660 mg/dl
Ht	40.3%	K	3.9 mEq/L	IgA	95 mg/dl
Plt	28.6×10^4 / μ l	Cl	106 mEq/L	IgM	37 mg/dl
Biochemistry		Ca	8.7 mg/dl	IgE	199 IU/ml
TP	10.6 g/dl	CPK	58 IU/L	IL-6	1.6 pg/ml
Alb	39.0%	ACE	10.1 IU/L	ANA	< $\times 40$
$\alpha 1$	1.8%	sIL-2R	1,760 U/ml	RF	1 U/ml
$\alpha 2$	5.8%			Anti-SS-AAb	8.7 U/ml
β	6.5%			Anti-SS-BAb	≤ 7.0 U/ml
γ	46.9%				



Fig. 3 Chest X-ray on admission in August 2008 showing a lateral shift of paravertebral line on the right.

については胸腔鏡下生検による病理組織像の記載がある。

本症例では、得られた組織は小さく腫瘍のあくまでも一部を見ているにすぎないという限界はあるものの、椎体周囲後縦隔腫瘍のCTガイド下経皮的生検がIgG4関連疾患の診断に寄与した。

本症例では病理組織学的な鑑別診断として多中心性Castleman病などが考えられた。多中心性Castleman病では血中IL-6値が上昇する例が多いが本例では基準値内であった。多中心性Castleman病においても病変組織内にIgG4陽性細胞がみられ血中IgG4が上昇している例が存在するが、その場合多くが血中IgG4/IgG比は基準値内(3~6%)もしくは軽度上昇するのみであり鑑別の指標となるとされている⁸⁾。本症例では血中IgG4/IgG比44.1%と明らかに上昇し、病理組織学的にも病変内にIgG4陽性細胞のびまん性増加を認めたことからIgG4関連疾患と診断した。IgG4関連疾患とほぼ重なる病態は種々の名称で呼ばれているが、その一つである「IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患」についての厚生労働省研究班の診断基準(案)を本症例は満たしている。本症例では、過去の胸部X線検査歴がないため、胸椎椎体周囲後縦隔腫瘍の出現時期は不明である。しかし、2006年の1回目の左顎下リンパ節生検組織より、その時点ですでにIgG4関連疾患の病態であったものと推測される。

本症例のCT画像で認められた気管支血管束肥厚は、IgG4関連疾患の肺病変でみられると報告されている⁹⁾。気管支血管束の肥厚はサルコイドーシスなどでもみられ

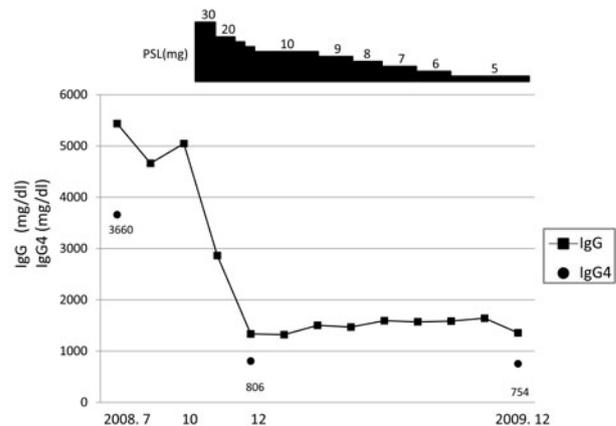


Fig. 4 Clinical course.

るがIgG4関連疾患では血清ACE濃度の上昇を認めた例はなく、両者の鑑別に血清ACE濃度が有用とされる¹⁰⁾。本症例では血清ACE濃度の上昇は認めなかった。また気管支肺胞洗浄液中のIgG4濃度がIgG4関連疾患ではサルコイドーシスに比較して高いと報告されている¹¹⁾。本症例は既往に気管支喘息があり気管支鏡検査による肺内病変の精査は行わなかったが、椎体周囲後縦隔腫瘍の経皮生検組織で類上皮細胞肉芽腫を認めず、サルコイドーシスではまれなりンパ形質細胞浸潤を認めた。

IgG4関連病変は涙腺¹⁾、リンパ節²⁾にもみられるとの報告がある。本症例では、病理組織像が得られた椎体周囲後縦隔腫瘍と左顎下リンパ節のほかにも両側眼瞼腫脹があり、CT検査で両側涙腺腫大および縦隔リンパ節腫大が認められている。CT画像のみでは悪性リンパ腫とその他の原因による涙腺腫大との鑑別は困難だが、これらもIgG4関連疾患の一部である可能性がある。

IgG4関連疾患の約40%に気管支喘息などのアレルギー素因があるとの報告がある¹²⁾。気管支喘息患者と血中IgG4濃度について2~17歳で健常者と比べ有意差はないが、中等症と重症の比較では後者で有意に高いという報告¹³⁾がある一方、7~15歳の重症患者で健常者と比べ必ずしも高値でないという報告¹⁴⁾もある。また気管支喘息と関連する病態であるChurg-Strauss症候群では高値が認められている¹⁵⁾。血中IgG4/IgG比についてはChurg-Strauss症候群で上昇する¹⁵⁾が、単なる気管支喘息患者での有意な上昇の報告はない。本症例では既往に気管支喘息があるが当科受診時には無治療で安定しており、血中IgG4上昇と気管支喘息既往の関連性については不明である。

血中IgG4上昇がみられることがある病態として蠕虫などの寄生虫感染症があるが、本症例では問診、身体所見より否定された。またIgG4が病変部に著明に沈着し、自己抗体として病態に重要な役割を担っている疾患とし

て天疱瘡が知られているが、本症例では皮膚病変は認めない。これらの疾患での血中 IgG4/IgG 比などに関しては今後検討すべき課題と考えられる。

IgG4 関連疾患と悪性疾患について関連は明らかとはなっていないが、経過中に腺癌¹⁶⁾や悪性リンパ腫¹⁷⁾を合併した症例の報告があるため、今後本症例においても注意深く経過観察していく必要がある。

本症例は胸椎椎体周囲後縦隔腫瘍に対する CT ガイド下経皮的生検が診断に寄与した IgG4 関連疾患の 1 例である。同様症例の報告はまだまだ少なく今後の蓄積が必要である。

本症例の経過の一部は第 71 回日本血液学会総会で発表した。

謝辞：本症例の病理組織学的所見について、久留米大学大学院大島孝一教授より多くのご教示をいただいたことに深謝いたします。

引用文献

- 1) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 227-34.
- 2) Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671-81.
- 3) van der Vliet HJJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis. *Ann Int Med* 2004; 141: 896-7.
- 4) Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, et al. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis) *Hum Pathol* 2006; 37: 239-43.
- 5) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 6) Taniguchi T, Okamoto M, Kobayashi H, et al. A case of multifocal fibrosclerosis involving posterior mediastinal fibrosis, retroperitoneal fibrosis, and a left seminal vesicle with elevated serum IgG4. *Hum Pathol* 2006; 37: 1237-9.
- 7) 中田 桂, 長田久人, 渡部 渉, 他. 血清 IgG4 高値を示した原発性縦隔線維症の 1 例. *臨放* 2008; 53: 818-21.
- 8) 佐藤康晴, 小島 勝, 吉野 正. IgG4 関連疾患と悪性リンパ腫. *病理と臨床* 2010; 28: 849-54.
- 9) Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260-70.
- 10) Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1886-93.
- 11) Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, et al. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 714-22.
- 12) 全 陽, 井上 大, 北尾 梓, 他. IgG4 関連肺疾患. *臨放* 2008; 53: 26-36.
- 13) Hoeger P H, Niggemann B, Haeuser G. Age related IgG subclass concentrations in asthma. *Arch Dis Child* 1994; 70: 179-82.
- 14) de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, et al. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 195-202.
- 15) Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—The meaning of elevated serum levels of IgG4. *Inter Med* 2010; 49: 1365-70.
- 16) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, et al. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med* 2008; 47: 151-5.
- 17) Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 2009; 38: 523-6.

Abstract**A case of IgG4-related disease with posterior mediastinal tumor around thoracic vertebrae**

Yuko Taniguchi^{a,*}, Yukiko Moriyama^a, Takahiro Mitsumura^a, Reiko Taki^a,
Masafumi Yoshizawa^a and Hina Takano^b

^a Department of Respiratory Medicine, Musashino Red Cross Hospital

^b Department of Hematology and Oncology, Musashino Red Cross Hospital

* Present address: Department of Internal Medicine, Kudanzaka Hospital

A 41-year-old man had complained of the left submandibular lymphadenopathy and swelling of bilateral palpebrae. Chest CT scanning showed mediastinal lymphadenopathy and a posterior mediastinal tumor around thoracic vertebrae. Pathological findings of both percutaneous biopsy specimens of the left submandibular lymph node and the posterior mediastinal tumor revealed lymphoplasmacytic infiltration. Furthermore, many IgG4-positive plasma cells were demonstrated in the lesion of both biopsy specimens immunohistochemically. Serum IgG4 concentration of the patient was 3,660 mg/dl (reference range, <70 mg/dl). We diagnosed both the posterior mediastinal tumor and the left submandibular lymphadenopathy as a part of IgG4-related disease and treated the patient with corticosteroid, which diminished the posterior mediastinal tumor and the bilateral palpebral swelling. This is a case of biopsy-proven IgG4-related disease with a posterior mediastinal tumor.