

●症 例

剥離性間質性肺炎様所見が併存した IgG4 関連肺疾患の 1 例

岩本 信一^a 大舘 祐治^b 神田 響^a
 須谷 顕尚^a 久良木隆繁^a 磯部 威^a

要旨：症例は 50 歳男性。乾性咳嗽を主訴に受診。胸部単純 X 線写真で両側下肺野を中心に網状・粒状影を指摘された。確定診断のため胸腔鏡下肺生検を施行した。当初は剥離性間質性肺炎に併存した非特異的間質性肺炎と考え、緑内障治療中であったため副腎皮質ステロイド投与は行わず、禁煙を開始したが失敗し、画像所見の増悪と KL-6 の上昇を認めた。その後、血清 IgG4 高値で、IgG4 陽性形質細胞の著明な肺浸潤を指摘されたため、眼科で経過観察しながらプレドニゾン内服を開始。画像所見と KL-6 高値は改善傾向を示した。以後は外来で漸減し再増悪なく経過中である。総合的に本例は、重喫煙者でみられた剥離性間質性肺炎様所見が併存した、IgG4 関連肺疾患の 1 例と診断した。貴重な症例であるため、文献的な考察を加えて報告する。

キーワード：IgG4 関連肺疾患、剥離性間質性肺炎、重喫煙者

IgG4-related lung disease, Desquamative interstitial pneumonia, Heavy smoker

緒 言

IgG4 関連疾患は日本発の新たな疾患概念であり全国推定患者数 26,000 人¹⁾とされているが、いまだ周知不十分である。本疾患は罹患臓器により発症症状および病理像が異なるため罹患臓器ごとの診断基準の確立が必要である。診断基準は IgG4 関連 Mikulicz 病と自己免疫性膵炎の 2 疾患のみ作成されており、IgG4 関連肺疾患に関してはいまだ作成されていない。

剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia: DIP) は間質性肺炎の 3% を占めるまれな喫煙関連間質性肺炎²⁾であり、副腎皮質ステロイド反応性が良好なことが知られている³⁾⁴⁾。今回我々は、50 歳男性の重喫煙者において、DIP 様所見が併存した IgG4 関連肺疾患の 1 例を経験したので、文献的な考察を含めて報告する。

症 例

患者：50 歳，男性。
 主訴：乾性咳嗽。
 既往歴：緑内障。
 家族歴：特記事項なし。
 喫煙歴：30 本/日×33 年間。
 飲酒歴：なし。
 職業歴：自動車部品製造業，研磨・溶接作業に従事。
 ペット飼育：2 年前イヌを飼育。鳥類は飼育していない。
 羽毛布団：10 年以上使用。
 居住環境：築 50 年木造家屋，日当たり良好。
 現病歴：2009 年 1 月中旬から夜間咳嗽が持続し，3 月末に某医院の胸部単純 X 線写真で両側下肺野を中心に網状・粒状影を指摘された。4 月末に胸部異常陰影の精査の目的で鳥根大学医学部内科学講座がん化学療法教育学呼吸器・化学療法内科外来を受診し，胸部 CT では網状影の増悪と右気胸を認めた。5 月中旬に右気胸の自然軽快を確認後，気管支鏡検査の目的で当科に入院した。
 入院時現症：身長 178 cm，体重 60 kg，体温 36.3℃，血圧 127/69 mmHg，脈拍 60 回/min・整。SpO₂：96% (room air)。意識清明。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸を認めず。胸郭に左右差なし。心音は整で心雑音認めず。呼吸音は左右差なくラ音は指摘できず。腹部は平坦，軟で圧痛なし。肝脾腫なし。四肢に浮腫なし。バ

連絡先：岩本 信一

〒693-8501 鳥根県出雲市塩冶町 89-1

^a鳥根大学医学部内科学講座がん化学療法教育学呼吸器・化学療法内科

^b財団法人永頼会松山市民病院病理部

(E-mail: iwamotos@med.shimane-u.ac.jp)

(Received 12 Aug 2011/Accepted 7 Mar 2012)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	438×10 ⁴ /μl	BS	99 mg/dl	CRP	0.47 mg/dl
Hb	13.8 g/dl	TP	7.8 g/dl	CEA	6.8 ng/ml
WBC	8,230/μl	Alb	3.6 g/dl	CYFRA	2.6 ng/ml
Neutro	70.80%	UN	17.5 mg/dl	Pro-GRP	18.4 pg/ml
Eos	2.30%	Cre	0.61 mg/dl	KL-6	895 U/ml
Baso	0.20%	T-Bil	0.9 mg/dl	SP-D	307 ng/ml
Mono	3.60%	AST	14 IU/L	ANA	×80
Lymph	23.10%	ALT	9 IU/L	Homogeneous	×80
Plt	21.7×10 ⁴ /μl	LDH	178 IU/L	Speckled	×80
PT	10.9 s	γ-GTP	17 IU/L	Anti-SSA Ab	≤7.0
APTT	32.4 s	Lysozyme	3.9 μg/ml	Anti-SSB Ab	≤7.0
		ACE	15.1 IU/L	P-ANCA	<10 EU
Bronchoalveolar lavage fluid (rt. B5)		Na	140 mEq/L	C-ANCA	<10 EU
TCC	17.4×10 ⁴ /ml	K	4.4 mEq/L	IgG	2,296 mg/dl
Neutro	3%	Cl	107 mEq/L	IgA	150 mg/dl
Eos	5%	Ca	8.9 mg/dl	IgM	32 mg/dl
Lymph	10%			IgE	78.5 mg/dl
Mac	82%			IgG1	1,340 mg/dl
CD4/8 ratio	0.7			IgG2	912 mg/dl
				IgG3	92 mg/dl
				IgG4	860 mg/dl
				C3	84 mg/dl
				C4	16.7 mg/dl
				CH50	39.7

チ状指を認める。皮膚所見はない。表在リンパ節触知せず。

検査所見 (Table 1)：入院時末梢血検査では KL-6, SP-D の上昇を認めた。腫瘍マーカーは CEA, CYFRA, Pro-GRP といずれも陰性であったが、血清 IgG4 860 mg/dl と上昇を認めた。抗 SS-A 抗体と SS-B 抗体は陰性で、P-ANCA, C-ANCA とともに陰性であり、血管炎を示唆する所見は認めなかった。

画像所見：胸部写真 (Fig. 1a) では両側下肺野優位にびまん性に網状粒状影を認めた。初診時の胸部 HRCT (Fig. 1b) では右気胸と気管支血管束に沿い下葉優位に非区域性で時相の一致した均一なすりガラス状陰影、網状影を認めた。縦隔条件では縦隔リンパ節腫脹を認めた。後に撮影した腹部造影 CT では脾臓を含む腹部臓器や後腹膜に異常所見は認めなかった。

気管支鏡所見 (Table 1)：肉眼的異常所見は認めず。気管支肺胞洗浄液は細胞数の明らかな増加はなく、好酸球分画の軽度の上昇と CD4/8 比の低下を認めた。

病理組織学的所見 (Fig. 2)：胸腔鏡下肺生検で得られた検体では、胸膜下から構造破壊とリンパ濾胞形成を伴うリンパ球浸潤やさらに高度な形質細胞浸潤による顕著な胞隔の肥厚、気腔の狭窄や II 型肺胞上皮の増生が認められ、一部膠原線維増加による硬化所見も認められた。

背景は形質細胞やリンパ球浸潤著明な細胞浸潤型非特異性間質性肺炎 (cellular nonspecific interstitial pneumonia: cellular NSIP) pattern であった。また、同時に気腔内の肺胞マクロファージの高度な集積性浸潤も顕著に認め、DIP 様の所見を伴っていた。硬化性変化は軽度であり、血管炎の所見は指摘できなかった。形質細胞浸潤について免疫染色 (IgG はニチレイの既希釈抗体、IgG4 は Invitrogen の 1:40 希釈抗体) で検索した結果、IgG4 陽性細胞の数は、密な部分では高倍率で 1 視野に平均 56.3 個であり、IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞の割合は 62.5% であった。当初、DIP と cellular NSIP が同程度の割合でみられたため、DIP pattern with marked cellular NSIP features と診断した。しかし、血清 IgG4 高値や形質細胞についての検索の結果から、組織的には総合的に判断して IgG4 関連肺疾患の範疇と考え、DIP 様所見が併存した IgG4 関連肺疾患と最終診断した。

臨床経過：初回入院では気管支鏡検査を施行後退院し、後日確定診断のため rt. S³ と S⁸ で胸腔鏡下肺生検を施行した。当初は DIP が併存した NSIP と考え、緑内障があるため副腎皮質ステロイド投与は行わず、ニコチンパッチ療法やバレニクリン (varenicline) 内服で禁煙を試みたが失敗した。

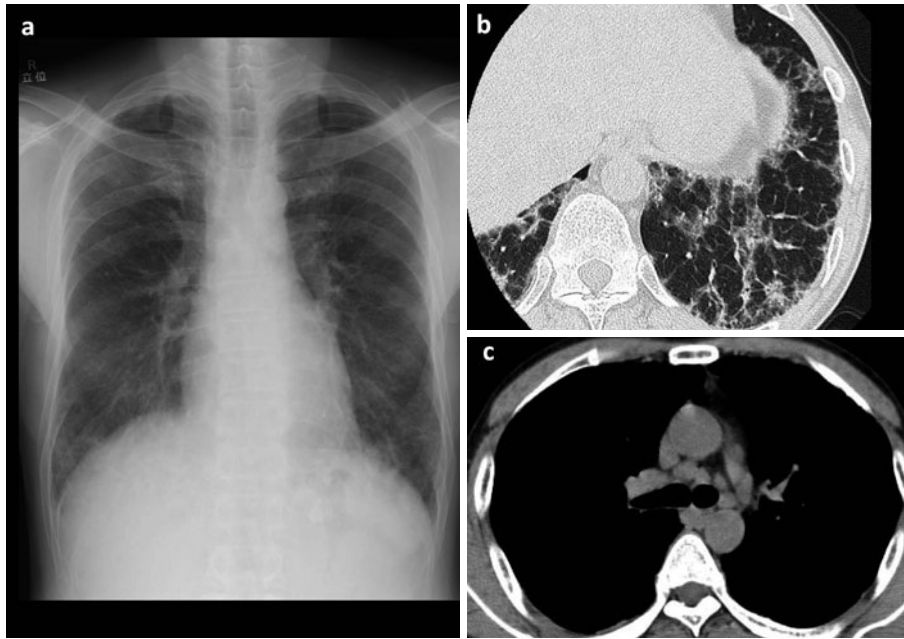


Fig. 1 Chest X-ray film on admission showed diffuse reticulonodular shadow to a dominant lower field (a). A chest computed tomogram (CT) showed a bilateral lower ground glass opacity (b). Swelling of mediastinal lymph nodes was also observed (c).

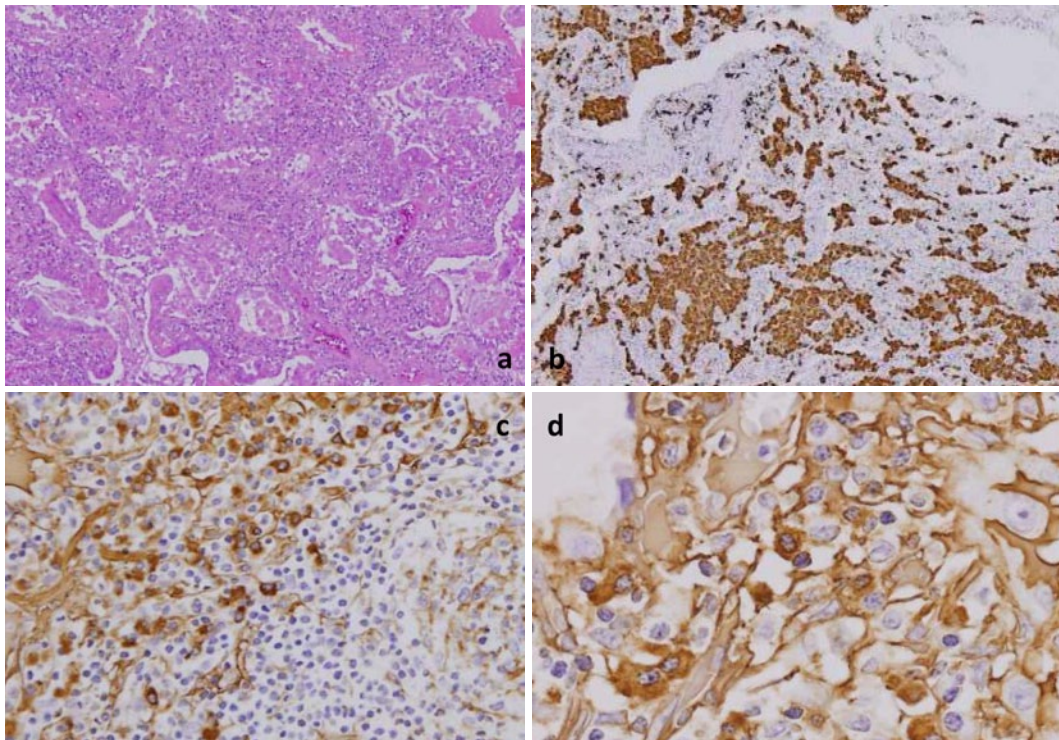


Fig. 2 Histological specimen obtained right, S³ and S⁸. Lower magnification showed alveolar wall thickening with lymphocytes and plasma cell infiltration (hematoxylin-eosin stain) (a) and also a marked increase in alveolar macrophages, which were positive immunoreactivity for CD68 (b). Immunostaining of the specimen showed infiltration of numerous IgG4-positive plasma cells in the interstitium (c and d).

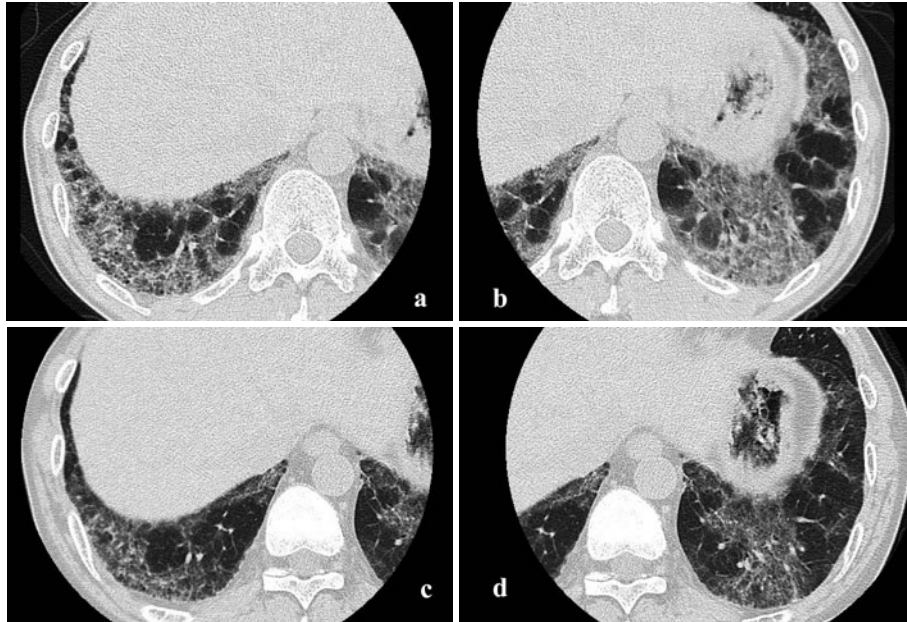


Fig. 3 Chest CT at relapse showed increase ground glass opacity (a and b). Chest CT after treatment with prednisolone showed decreased ground glass opacity (c and d).

その後の検索で、IgG4 関連肺疾患の存在が指摘され、初診から約7ヶ月後に画像所見の増悪 (Fig. 3a, b) と KL-6 の上昇を認めたため、副腎皮質ステロイド投与を検討した。当院眼科で眼圧正常であることを確認後、プレドニゾロン (prednisolone) 50 mg 内服を開始したが、眼圧は正常で推移した。4週間同量を継続し、画像所見 (Fig. 3c, d) と KL-6 高値は改善傾向を示した。以後は外来で2週間ごとに5 mg ずつ漸減し、25 mg からは2週間ごとに2.5 mg ずつ漸減し、再増悪なく経過している。

考 察

IgG4 関連疾患は、2010年2月11日にIgG4セカンドミーティングで病名統一された日本発の新たな疾患概念であるが、臨床医への周知は不十分である。定量観測サンプリング法では全国推定患者数26,000人とされており¹⁾、多くの患者のために各診療領域におけるIgG4 関連疾患の啓発が必要である。罹患臓器により発症症状および病理像が異なるため罹患臓器ごとの診断基準の確立が必要であるが、IgG4 関連 Mikulicz 病と自己免疫性睪炎の2疾患のみ作成されておりIgG4 関連肺疾患の診断基準は、いまだ作成されていない。

IgG4 関連肺疾患は副腎皮質ステロイドによる治療に対して反応性が良好なため、間質性肺炎において鑑別する必要があるが、さまざまな画像パターンをとり肺病変単独症例も存在するため注意が必要である。今日まで論文報告されているIgG4 関連肺疾患と考えられる症例は、間質性肺炎と炎症性偽腫瘍、器質化肺炎 (organizing

pneumonia : OP), lymphomatoid granulomatosis などの診断名で報告されていたものが多いが、検索したかぎりではDIP 様所見が併存したIgG4 関連肺疾患の文献的報告は認めなかった。Yonemori らの集計⁵⁾では全体として性別は男性優位 (80.5%) で、年齢の中央値は65歳 (38~78歳, 平均62.3歳) と中年~高齢に偏りがみられた。乾性咳や呼吸困難など初診時の呼吸器症状を認めたものは少数で、75%の症例は無症状で偶然に胸部異常陰影として発見されている⁵⁾。間質性肺炎型では両側下肺野に網状陰影、すりガラス状陰影を間質性線維化として認める例が多い。間質性肺炎型では形質細胞とリンパ球浸潤による肺胞隔壁の肥厚、びまん性線維化が認められ、従来NSIPと分類されてきた組織像をとるものが多い⁶⁾。このほかにOP, NSIP, リンパ球性間質性肺炎の病理所見を呈した症例⁷⁾や気管支血管束肥厚や縦隔リンパ節腫脹などサルコイドーシス類似の画像所見を呈し、顕著な中枢気道狭窄をきたした症例も報告されている⁸⁾。

一方、DIPは特発性間質性肺炎の1疾患である²⁾。30~50歳代の喫煙者に好発し、喫煙歴は90%程度であり、男性は女性の約2倍とされている⁹⁾¹⁰⁾。胸部写真は、典型例では一般に両側下肺野を中心としたすりガラス陰影がみられる¹⁰⁾。CT所見の特徴は両側下肺野、末梢側に認められる比較的均一なすりガラス陰影である⁹⁾¹⁰⁾。組織学的にも病変の分布はびまん性かつ均等であり、胞体の広い肺胞マクロファージが末梢気道に充満する。予後は特発性肺線維症に比して良好で禁煙や副腎皮質ステロイド治療に反応するとされ10年生存率は約70%であ

る³⁾⁴⁾.

本例は、おそらく重喫煙者であることを反映してまれな DIP 様所見が併存し、臓器病変は肺病変単独の IgG4 関連肺疾患であった。Zen らは IgG4 関連肺疾患では全身の同疾患よりも他臓器病変の合併率が高い結果であったことより、他臓器病変を有する症例は診断できるが、肺病変単独症例の診断が困難であったと考察¹¹⁾している。本例は、これまで間質性肺炎として治療してきた疾患群、特に highly cellular NSIP 内に、IgG4 関連肺疾患が潜んでいる可能性を示唆した貴重な例と考えられた。

以上、DIP 様所見が併存した IgG4 関連肺疾患の 1 例を経験し、文献的考察を加えて報告した。本例は、血清 IgG4 高値で、IgG4 陽性形質細胞浸潤による胞隔肥厚が著明で、副腎皮質ステロイドが有効であったため、IgG4 関連肺疾患の範疇に入ると考えた。IgG4 関連肺疾患は、いまだ診断基準はなく、IgG4 増加の原因と IgG4 の本症例の病態に対する意義は不明であった。また、本例において粉塵曝露や喫煙歴の病態に対する意義は不明であるが、これらの影響により DIP 様所見が併存していた可能性がある。今後さらなる類似症例の蓄積により IgG4 関連肺疾患の診断基準と治療方針が確立されることを期待したい。

本例の要旨は、第 103 回日本内科学会中国地方会（2010 年 11 月、岡山市）で報告した。

引用文献

- 1) 梅原久範. 新規疾患, IgG4 関連多発臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOPLS) の確立のための研究, 厚生労働省化学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010.
- 2) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus

Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.

- 3) Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-15.
- 4) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-9.
- 5) 米森葉子, 藤井丈士, 能登原憲司, 他. IgG4 関連硬化性疾患: 肺病変. *病理と臨* 2009; 27: 42-49.
- 6) Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al: Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* 2008; 47: 291-4.
- 7) Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1450-62.
- 8) Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, et al. Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J* 2009; 33: 680-3.
- 9) Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1373-80.
- 10) Gaensler EA, Goff AM, Prowse CM. Desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1966; 274: 113-28.
- 11) 全 陽, 井上 大, 北尾 梓, 他. IgG4 関連肺疾患の病態と診断. *日胸臨* 2008; 67: 245-49.

Abstract**A case of IgG4-related lung disease associated with desquamative interstitial pneumonia-like features**

Shinichi Iwamoto^a, Yuji Ohtsuki^b, Hibiki Kanda^a, Akihisa Sutani^a,
Takashige Kuraki^a and Takeshi Isobe^a

^aDepartment of Internal Medicine, Division of Clinical Oncology and Respiratory Medicine,
Shimane University Faculty of Medicine

^bDepartment of Pathology, Matsuyama Civic Hospital

A 50-year-old male complaining of a dry cough was admitted to our hospital. Chest X-rays showed reticulo-nodular shadows in the bilateral lower lung fields, and video-assisted thoracic surgery was performed. We first suspected this case to have desquamative interstitial pneumonia (DIP) coexisting with nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). The patient had glaucoma; therefore we were hesitant to start steroid therapy and urged him to stop smoking. He was unable to, however, and thereafter showed a progression of imaging features and an increase in KL-6 level. High levels of serum IgG4 and IgG4-positive plasma cell infiltration of the lungs were observed. As a result, the patient was started on prednisolone after consulting an ophthalmologist. The imaging features and the KL-6 level showed improvements. The prednisolone was thus tapered gradually in an outpatient setting, and the patient has been healthy without relapse. We ultimately diagnosed this case to have IgG4-related lung disease associated with DIP-like features in a heavy smoker.